

*Das Verhalten von Restingstate-Networks bei
Amyotropher Lateralsclerose. Eine Analyse an
Subgruppen von an ALS erkrankten Patienten im
Vergleich zu gesunden Kontrollen.*

17. Februar 2015

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Florian Tietz

Geboren am 17.06.1983 in Pößneck

Gutachter 1 (Betreuer): Herr Privat Dozent Oberarzt Dr. med. Julian Grosskreutz, Facharzt für Neurologie, Klinik für Neurologie Jena

Gutachter 2: Herr Prof. Dr. med. Bahram Mohammadi, Direktor der Klinik für Neurologie, International Neuroscience Institute Hannover

Gutachter 3: Herr Prof. Dr. med. Stefan Vielhaber, Otto von Guericke Universität **Magdeburg**

Tag der öffentlichen Verteidigung: **05.04.2016**

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ALSFRS	ALS-functional rating scale
BA	Brodmann Areal
BET	Brain Extraction Tool (Bestandteil von FSL)
BOLD	blood oxygenation level dependent
C9orf72	chromosome 9 open reading frame 72
CAG-Repeats	Trinukleotid-Wiederholung der Sequenz Cytosin-Adenin-Guanin
CHMP2Ba	chromatin modifying protein 2Ba
CNTF	human ciliary neurotrophic factor
CST	cortico-spinal Trakt
DMN	Default Mode Network
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EHI	Edinburgh Handness Inventory
EMG	Elektromyografie
EQ-5D	EuroQol 5D, Fragebogen zur Einschätzung der Lebensqualität
FAB	Frontal Assessment Battery
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
f-MRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FSL	FMRIB (für functional MRI / funktionelle MRT Bildgebung) Software Library
FTLD	Frontotemporale Lobärdegeneration
FUS	Fused in Sarkoma
H1-MRSI	wasserstoffbasierte Magnetresonanztomographie
HE	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
ICA	Independent Component Analysis
MELODIC	Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components
MMST	Mini-Mental Status Examination
MND	Motor Neuron Disease

MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomographie
MTI	Magnetization Transfer Imaging
MTR	Magnetization Transfer Ratio
MUP	Motor Unit Potential
NAA	N-Acetyl Aspartat
p62	Nucleoporin 62, assoziiert mit dem Aufbau der Zellmembran
PBP	progressive Bulbärparalyse
PD	Protonendichte
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PLMN	Pure Lower Motorneuron Disease
PLS	Primäre Lateralsklerose
PMA	progressive muskuläre Atrophie
PULM	Pure Upper Motorneuron Disease
ROI	Region of Interest
RSN	Restingstate Network(s)
SF-36	Short Form 36, Fragebogen zur Einschätzung der krankheitsbezogenen Lebensqualität
SIGMAR1	Sigma Non-Opioid Intracellular Receptor 1
SMA	spinale Muskelatrophie
SMN-1	Survival Motor Neuron Protein
SOD-1 Gen	kodiert für Superoxiddismutase
SPM	Statistical Parametric Mapping
TARDBP	Genlocus auf Chromosom 1q36, codiert für TDP-43
TDP-43	Transactive Response DNA Binding Protein, 43 kDa
VBI	Voxel-Based Intensitometry
VBM	Voxelbasierte Morphometrie
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	9
2	Einleitung	10
2.1	Definition	10
2.2	Historisches	11
2.3	Epidemiologie	12
2.4	Klinisches Bild und Einteilung der Amyotrophen Lateralsklerose	13
2.4.1	Phänotypische Einteilung der ALS	13
2.4.2	ALS und frontotemporale Demenz	15
2.4.3	Verlauf und Prognose	15
2.5	Pathologie	16
2.5.1	Makroskopie	16
2.5.2	Histologie	17
2.5.3	Genetik	20
2.5.3.1	SOD1-Genmutationen	21
2.5.3.2	TARDBP-Genmutationen	21
2.5.3.3	FUS-Genmutationen	21
2.5.3.4	UBQLN2-Genmutationen	21
2.5.3.5	C9orf72-repeat expansion	22
2.6	Diagnostik und Therapie	22
2.6.1	Diagnosestellung und Diagnosekriterien	22
2.6.1.1	Diagnosekriterien	23
2.6.1.2	Elektrophysiologische Untersuchung	24
2.6.1.3	Labordiagnostik	24
2.6.2	Differentialdiagnosen	25
2.6.3	Therapie und supportive Möglichkeiten	26
2.6.4	Bildgebende Diagnostik	26
2.6.4.1	Magnetresonanztomographie	26
2.6.4.1.1	Voxelbasierte Morphometrie / Statistical Parametric Mapping	27
2.6.4.1.2	Magnetresonanztomographie	27

2.6.4.1.3	Diffusion Tensor Imaging (DTI)	28
2.6.4.1.4	Magnetization Transfer Imaging (MTI)	28
2.7	Funktionelle MRT	29
2.8	Restingstate Networks	31
2.8.1	Default-Mode-Network	32
2.8.2	Weitere Restingstate Networks	34
2.8.2.1	Sensomotorisches Netzwerk	34
2.8.2.2	Frontales Netzwerk	34
2.8.2.3	Visuelle Netzwerke, bestehend aus medialen visuellen Kor- tex und lateralen visuellen Kortex	34
3	Ziele der Arbeit	35
4	<i>Material und Methoden</i>	36
4.1	Datenaquisition	37
4.1.1	Probandenauswahl und Aufklärung	37
4.1.1.1	Patientenauswahl	37
4.1.1.2	Kontrollauswahl	38
4.1.2	Untersuchungsablauf	43
4.1.3	Klinische Scores	43
4.1.3.1	Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale re- vised (ALSFRS-r)	43
4.1.3.2	Edinburgh Handedness Inventory (EHI)	44
4.1.3.3	Frontal Assessment Battery	44
4.1.3.4	Mini-Mental Status Examination	44
4.1.4	Einteilung der Subgruppen	46
4.2	Datenverarbeitung	48
4.2.1	Systemanforderungen	48
4.2.2	Skull-stripping	49
4.2.3	Erstellen der Modelle für die Gruppenvergleiche	50
4.2.4	Registrierung der f-MRT-Daten in den Standardraum (Normalisie- rung) und Ermittlung der Independent Components mit Hilfe von Melodic	50
4.2.4.1	Registrierung der f-MRT-Daten in den Standardraum	50

4.2.4.2	Ermittlung der Independent Components	51
4.2.5	Dual Regression	51
4.2.6	FSL View	52
5	Ergebnisse	53
5.1	Tabellarische Darstellung der Ergebnisse nach Brodmann-Arealen	55
5.2	Bildhafte Darstellung der Ergebnisse	59
5.3	Beschreibende Ergebnisdarstellung	59
5.3.1	Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe	59
5.3.2	Vergleiche Kontrollen gegen Patienten	60
5.3.3	Vergleiche innerhalb der Patientengruppe	75
6	Diskussion	76
6.1	Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe	77
6.1.1	Männliche gegen weibliche Kontrollen	77
6.1.2	Kontrollen stratifiziert in zwei Gruppen nach Alter	77
6.1.3	Kontrollen randomisiert in zwei Gruppen	78
6.2	Vergleiche Patienten versus Kontrollen	78
6.2.1	Vergleich aller 40 gesunden Kontrollen versus alle 40 eingeschlosse- nen Patienten	78
6.2.2	Vergleiche nach ALSFRS-r stratifizierten Gruppen nach Schweregrad	81
6.2.3	Vergleiche der Subgruppen nach vorrangig betroffener Körperregion	84
7	Schlussfolgerungen und Ausblick	89
	Literatur	93
8	Anhang	103
8.1	Ehrenwörtliche Erklärung	103
8.2	Lebenslauf	104
8.3	Tabellarische Aufführung der Gruppenvergleiche und vollständiges Bildma- terial, sowie die verwendeten Fragebögen finden sich im Anhang auf der beigefügten CD	105
8.3.1	Tabellarische Aufführung der Gruppenvergleiche	106
8.3.2	Bildhafte Darstellung der Ergebnisse	112

8.3.2.1	Kontrollen stratifiziert in zwei Gruppen nach Geschlechtern	112
8.3.2.2	Kontrollen stratifiziert in zwei Gruppen nach Alter	114
8.3.2.3	Kontrollen randomisiert in zwei Gruppen	117
8.3.2.4	Vergleich aller 40 eingeschlossenen ALS-Patienten gegen 40 gesunde Kontrollen	119
8.3.2.5	Kontrollen im Vergleich mit nach ALSFRS-r stratifizierten leicht betroffenen Patienten	125
8.3.2.6	Kontrollen im Vergleich mit nach ALSFRS-r stratifizierten schwer betroffenen Patienten	130
8.3.2.7	Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit vorrangiger Symptomatik der oberen Extremität	133
8.3.2.8	Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender Symptomatik der unteren Extremität	138
8.3.2.9	Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten	143
8.3.2.10	Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender bulbärer Symptomatik	148
8.3.2.11	Unterteilt nach ALSFRS-r, geringergradig betroffene Patienten gegen höhergradig betroffene Patienten	152
8.3.2.12	Vergleich Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten gegen Patienten mit führender bulbärer Symptomatik	156
8.4	Fragebögen und Aufklärungen	159

1 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Ausbildung sogenannter Restingstate Networks (RSN) bei Amyotroher Lateralsklerose. RSN sind neuronale Netzwerke, welche sich im Ruhezustand des Gehirns, also beim wachen Patienten mit geschlossenen Augen und ohne spezielle zielgerichtete Aufgaben ausbilden. Einige dieser Netzwerke sind in den letzten Jahren zunehmend Gegenstand der Forschung, insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen, geworden. Die am häufigsten untersuchten Netzwerke sind das Default Mode Network (DMN), das sensomotorische Netzwerk und das frontale Netzwerk. Neben diesen existieren eine Fülle weiterer RSN. Das Verhalten von Restingstate Networks bei Amyotropher Lateralsklerose ist bisher nur durch wenige Studien untersucht (siehe Mohammadi et al. [2009a] und Agosta et al. [2012]), welche zudem jeweils geringe Gruppenstärken haben. Eine Untersuchung an einzelnen Subgruppen der Erkrankten existierte bisher nicht.

Das Ziel dieser Arbeit war es, das Verhalten von RSN bei Amyotropher Lateralsklerose an einer gesamten Patientenkohorte und an Subgruppen dieser Kohorte darzustellen.

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Gesamtkohorte von 40 an ALS erkrankten Patienten mit 40 gesunden Kontrollen verglichen. Die Patientengruppe wurde im nächsten Schritt weiter unterteilt, in Gruppen nach dem Schweregrad des Fortschrittes der Erkrankung und in Subgruppen nach phänotypischen klinischen Bild der ALS. Die Analyse erfolgte mittels des FSL-Softwarepaketes (Beckmann et al. [2009]).

Im Ergebnis konnte gezeigt werden, dass sich die RSN der betroffenen Patienten prinzipiell zunächst wie bei gesunden Probanden ausbilden, in frühen Krankheitsstadien stellte sich eine erhebliche räumliche Ausdehnung mit vermehrter Konnektivität in den Randbereichen der ursprünglichen Netzwerke dar. Im späteren Krankheitsverlauf führt diese Ausdehnung der Netzwerke zu einer „Verwässerung“ und erschwert die Darstellbarkeit der Netzwerke. Insbesondere in Bezug auf das sensomotorische Netzwerk lässt sich ein anteriorer Shift, ähnlich wie dies bereits in aufgabenkorrelierten f-MRT Studien gezeigt wurde, darstellen. Aufgetrennt nach Subgruppen und unterteilt nach führender Symptomatik, wurden die ausgeprägtesten Gruppenunterschiede zu den gesunden Kontrollen in der Subgruppe der Patienten mit bulbär führender Symptomatik nachgewiesen. Jedoch scheint es so, dass die Veränderungen aufgetrennt nach Subgruppen den Veränderungen nach Schweregrad nachrangig sind.

Letztlich konnten im Rahmen der vorliegenden Arbeit Kompensationsprozesse und Vorgänge der neuronalen Plastizität im Rahmen einer schweren neurodegenerativen Erkrankung, der Amyotropher Lateralsklerose beobachtet werden.

2 Einleitung

Lou Gehring (Abbildung 1) war der gefeierte Star der New York Yankees und einer der erfolgreichsten Baseballspieler aller Zeiten. Am 02. Juni 1941 verstarb der Sportler nach dreijährigem Leiden im Alter von gerade einmal 37 Jahren an Amyotropher Lateralsklerose (ALS), der Krankheit, die heute in den Vereinigten Staaten seinen Namen trägt. Trotz des Wissens um seine Krankheit und sein Ende bezeichnete sich Gehring als den glücklichsten Menschen der Welt („Today I consider myself the luckiest man on the face of the earth“, 04. Juni 1939 anlässlich der Verabschiedungszeremonie von den New York Yankees).

Bis heute gibt die ALS Rätsel auf. Die ihr zugrunde liegenden Pathomechanismen sind keineswegs verstanden und es existiert nach wie vor keine kausale Therapie.

Diese Arbeit soll einen Beitrag zum Verständnis jener Erkrankung liefern, für die auch heute noch - über 70 Jahre nach Gehrings Tod - die wesentlichen Fragen nicht beantwortet sind.



Abbildung 1: (Bild: www.lougehring.com)

2.1 Definition

Die Gruppe der Motorneuronenerkrankungen umfasst laut ICD-10 G12.2 die primäre Lateralsklerose, die amyotrophe Lateralsklerose (ALS), die progressive Bulbärparalyse sowie

die progressive spinale Muskelatrophie.

Das klinische Bild der ALS kennzeichnet ein Zusammenspiel von spastischen Lähmungen (Ausfall des 1. Motorneuron) und atrophischen Lähmungen (2. Motorneuron), hinzu kommen Faszikulationen der Skelettmuskulatur und insbesondere der Zungenmuskulatur, häufige Muskelkrämpfe sowie bulbäre Symptome wie Sprech- und Schluckstörungen.

Die Prognose der Patienten mit Motorneuronenerkrankungen ist abhängig vom genauen Befallsmuster und damit abhängig vom klinischen Subtyp, aber insgesamt sehr schlecht.

Restingstate Networks (RSN) sind neuronale Netzwerke, welche sich im Gehirn des Menschen in Ruhe beispielsweise mittels Magnetresonanztomographie (MRT) nachweisen lassen. Es existieren verschiedene dieser Netzwerke, beispielsweise motorische oder optische Funktionen betreffend. Ein Hauptaugenmerk der derzeitigen Forschung liegt auf dem so genannten Default Mode Network (DMN). Frei übersetzt könnte man dies als „Standard-“ oder als „Voreinstellungs-Netzwerk“ auffassen. Eine einheitliche deutsche Übersetzung existiert jedoch nicht. Dieses Netzwerk, welches weite Teile des Gehirns umfasst, nimmt in Ruhe (hier definiert als ein Zustand ohne gerichtete Aufmerksamkeit des wachen Probanden mit geschlossenen Augen) stark an Aktivität zu. Dem DMN werden Funktionen bei Lernprozessen und assoziativen Denken zugeschrieben.

2.2 Historisches

Die ersten greifbaren Fallbeschreibungen eines Syndroms mit Zeichen des Untergangs des ersten und des zweiten Motorneurons stammen von Augustus Jacob Lockhart aus dem Jahre 1860 (Turner et al., 2010). In dieser Zeit wurde die bis dahin gebräuchliche Entität der „progressiven muskulären Atrophie“ nach und nach in verschiedene Entitäten aufgliedert und es wurde erkannt, dass es neben rein muskulären auch andere Ursachen für die Formen der fortschreitenden muskulären Schwäche mit Atrophie geben musste.

Die Benennung der Erkrankung als Amyotrophe Lateralsklerose geht auf das Jahr 1874 und den Pariser Neurologen und Anatomen Jean-Martin Charcot zurück, der heute oftmals als Erstbeschreiber genannt wird. Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts äusserte Hermann Oppenheim den Verdacht, dass die Syndrome des unteren Motorneurons, des oberen Motorneurons und gemischte Syndrome alles verschiedene Phänotypen derselben Erkrankung sind. W. Russel Brain prägte schließlich in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts den Begriff Motorneuronenerkrankung (MND).

Im deutschsprachigen Raum beschäftigte sich beispielsweise M. Probst in Wien und Graz mit der histologischen Aufarbeitung von Ganzhirnschnitten mittels Karmin, Thionin und vor allem Osmiumfärbung (Probst [1908], Probst [1898]). Er konnte mit dieser Methode be-

reits Veränderungen der vorderen Zentralwindung und Degenerationen der Fasern, welche vom Frontalhirn ausgingen, an Gehirnen von an ALS verstorbenen Patienten nachweisen. Die Tatsache, dass das Gehirn eine Ruheaktivität besitzen muss, die sich zumindest am Gesamtblutfluss gemessen, nicht wesentlich von der während geistiger Arbeit unterscheidet, ist bereits seit 1955 und den Versuchen Sokoloffs bekannt (Sokoloff et al. [1955]). Sokoloff entwickelte Methoden um den cerebralen Blutfluss und den cerebralen Metabolismus messen zu können und maß diesen bei Probanden vor und während des Lösen mathematischer Rechenaufgaben. Spätere Arbeiten Sokoloffs beschäftigten sich mit der Messung des regionalen cerebralen Blutflusses und sind somit in ihrem Ansatz unmittelbare Vorläufer moderner BOLD Messverfahren des heutigen funktionellen MRT.

1997 stellten Shulman et al. (Shulman et al. [1997]) in einer Metaanalyse aus neun aufgabenkorrelierten PET Studien fest, dass es - abgesehen von dem erwarteten Ergebnis der vermehrten Hirnaktivität im jeweilig zuständigen Areal - auch eine erhöhte cerebrale Aktivität in anderen Hirnbereichen während der vermeintlichen Ruhephasen gab. Raichle et al. postulierten daraus 2001 die Existenz eines sich in Ruhe ausbildenden cerebralen Netzwerks und prägten hierfür den Namen Default Mode Network (Raichle et al. [2001]).

2.3 Epidemiologie

Die ALS zeigt weltweit eine weitgehend homogene Verteilung mit einer Inzidenzrate von 2 auf 100.000 und einer Prävalenz von 5 auf 100.000 Einwohner. Das Lebenszeitrisiko, an einer ALS zu erkranken, liegt bei 1:350 bis 1:500 (EFNS et al. [2012]).

Eine Ausnahme bilden Gebiete im Westpazifik, in denen die sogenannte Guam-Krankheit als eine endemische Unterform der ALS auftritt.

Die sporadische ALS kommt mit einem Geschlechterverhältnis von 1,5:1 etwas häufiger bei Männern vor. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 58 bis 63 Jahren für sporadische Formen und bei 43 bis 52 Jahren bei den familiären Formen. In 25% der Fälle sind Patienten unter 50 Jahren betroffen, in einigen Fällen bereits in der dritten Lebensdekade. Auch gibt es einige wenige Beschreibungen von jugendlichen Erkrankten. Die mittlere Überlebenszeit liegt bei 3-4 Jahren, wobei die Prognose von Betroffenen mit vorrangig bulbärem Krankheitsbeginn am schlechtesten ist. Die Prognose von Patienten, bei denen der Erkrankungsbeginn vor dem 50. Lebensjahr liegt und jenen, bei denen das Erkrankungsbild vorrangig als progressive spinale Muskelatrophie imponiert, ist signifikant besser (Graham and Lantos [2002]).

2.4 Klinisches Bild und Einteilung der Amyotrophen Lateralsklerose

Schlägt man ein Lehrbuch der Neurologie auf, so kann im Kapitel ALS lesen: „Initialsymptome sind neben Schmerzen vor allem Faszikulationen der Muskulatur und atrophische Paresen, die sich häufig zunächst auf die kleinen Handmuskeln beschränken. Die Symptomatik kann einseitig am Schultergürtel, mit Hemiparese oder Unterschenkelatrophie beginnen, zeigt aber immer eine Tendenz zur Generalisierung mit auf- oder absteigenden Paresen. Drei Viertel der Patienten entwickeln, nicht selten schon im Frühstadium, bulbäre Symptome mit Dysarthrophonie und Dysphagie sowie pathologischem Weinen und Lachen. Hinzu kommen spastische Paresen, vor allem der unteren Extremitäten, die mit atrophischen Lähmungen konkurrieren. Sensibilitätsstörungen und Störungen der Okulomotorik gehören nicht zum Bild der ALS“ (Masuhr and Neumann [2007]).

Wie man dem oben stehenden Absatz entnehmen kann, ist das klinische Erscheinungsbild der ALS recht heterogen, aber immer geprägt von Zeichen der Schädigung des oberen und des unteren Motorneurons. Gegenwärtig unterscheidet man im wissenschaftlichen englischen Sprachgebrauch acht verschiedene Phenotypen: classic, bulbar, flail arm, flail leg, pyramidal, respiratory, pure lower motorneuron (PLMN) und pure upper motorneuron (PUMN). Relevant ist diese Einteilung teilweise für die Abschätzung der Prognose der Patienten. Diese ist beispielsweise für die respiratorische und die bulbäre Form der ALS besonders schlecht. Weiter kann es für klinische Studien sinnvoll sein, möglichst homogene Subgruppen zu schaffen. Inwieweit sich aus der Form der klinischen Manifestation Rückschlüsse auf eine unterschiedliche Ätiologie ziehen lassen, ist noch unklar. Beschrieben werden diese Phänotypen zum Beispiel von Chio et al. (Chio et al. [2011]) wie folgt:

2.4.1 Phänotypische Einteilung der ALS

Der klassische Phänotyp ist gekennzeichnet durch von Symptombeginn an vorliegende Erkrankungszeichen des oberen und des unteren Motorneurons. Die Schädigung des oberen Motorneurons äussert sich in einer spastischen Spinalparalyse, die des unteren Motorneurons - je nach Höhe der Lokalisation - als Bulbärparalyse oder als spinale Muskelatrophie. Der bulbäre Phänotyp (Charcot Typ) beginnt mit Dysarthrie und / oder Dysphagie, Schwäche und Faszikulationen der Zunge. Tieferliegende spinale Zeichen und Pyramidenbahnzeichen treten erst nach sechsmonatigem Krankheitsverlauf hinzu. Früher wurde diese Form der ALS auch als progressive Bulbärparalyse bezeichnet.

Als Flail arm (englisch, in etwa für „flatternder Arm“) wird die Gruppe der Patienten zusammengefasst, deren Symptome vorrangig in einer progressiven Schwäche und Schwund

der Muskulatur der proximalen oberen Extremitäten bestehen. Die Symptome sollten wenigstens zwölf Monate auf die oberen Extremitäten begrenzt bleiben, um Patienten dieser Gruppe zuteilen zu können. Analog zur Gruppe „Flail arm“ wird „Flail leg“ als Gruppe formiert, in welcher sich eine progressive Symptomatik vorrangig in den distalen unteren Extremitäten manifestiert.

Der pyramidale Phänotyp (oder predominant upper motor neuron ALS) wird klinisch durch das Auftreten von Pyramidenbahnzeichen, wie schweren spastischen Para- oder Tetraparesen, assoziiert mit einem oder mehreren der folgenden Zeichen: pathologisches Babinski- oder Hoffmann- Zeichen, hyperaktive Reflexe, Kieferkrämpfe, dysarthrische Sprache und pseudobulbäre Affektlabilität. Diese Patienten unterscheiden sich von denen der „pure upper motor neuron“- Gruppe im gleichzeitigen Vorliegen deutlich abgrenzbarer Zeichen der Schädigung des unteren Motorneurons.

Der respiratorische Phänotyp leidet von Beginn an für die ersten sechs Monate seiner Erkrankungsdauer an Orthopnoe oder Dyspnoe in Ruhe oder bei Anstrengung. Er zeigt nur milde spinale oder bulbäre Symptomausprägung.

Des Weiteren werden zwei Typen beschrieben, die nur Zeichen des oberen oder nur Zeichen des unteren Motorneurons aufweisen. Die Gruppe der ALS-Patienten, welche unter „pure lower motor neuron“ (PLMN) zusammengefasst wird, umfasst Patienten, die die klinischen und elektrophysiologischen Zeichen des Untergangs des unteren Motorneurons zeigen und bei denen andere Ursachen hierfür ausgeschlossen wurden. Von dieser Gruppe ausgenommen werden demzufolge Patienten mit klinischen Schädigungszeichen des oberen Motorneurons, Patienten mit motorischen Leitungsblockaden, Patienten mit hereditärer spinaler Muskelatrophie (SMA) in der Familienanamnese und Patienten mit genetischen Nachweis von Deletionen im SMN1 Gen (Survival Motor Neuron Protein 1, spielt eine Rolle bei der SMA) oder vermehrten CAG-Repeats im Androgenrezeptorgen. Auch müssen durch bildgebende Verfahren strukturelle Schäden ausgeschlossen werden.

Die achte Untergruppe der ALS-Patienten wird als „pure upper motor neuron“ (PUMN) zusammengefasst. Diese bieten vorrangig Zeichen der Schädigung des ersten Motorneurons, also schwere Spastiken, positives Babinski- oder Hoffmann- Zeichen (letzteres im Sinne von spastischen Reaktionen bei gesteigerten Muskeleigenreflexen), hyperaktive Reflexe, Kieferkrämpfe, Dysarthrie und pseudobulbäre Affektlabilität. Ausgenommen aus der Untergruppe der PUMN werden Patienten mit elektrophysiologischen Schädigungszeichen des unteren Motorneurons, Patienten mit spastischer Para- oder Tetraparese in der Familienanamnese und Patienten mit Genmutationen, welche mit hereditärer spastischer Paraplegie assoziiert sind.

2.4.2 ALS und frontotemporale Demenz

In der Mehrzahl der Verläufe der ALS-Erkrankungen wird keine Demenz beobachtet. Treten demenzielle Verläufe auf, sind diese typischerweise frontotemporaler Natur. Etwa 5-15 % der ALS Patienten leiden begleitend zur ALS an einer frontotemporalen Demenz, was mit einer schlechteren Prognose einhergeht. Auch entwickeln etwa 15 % der Patienten mit frontotemporaler Demenz eine Motorneuronenerkrankung. Gegenwärtig wird eine gemeinsame Pathogenese beider Erkrankungen unter dem Spektrum der sogenannten frontotemporalen Lobärdegeneration (FTLD) diskutiert. In etwa der Hälfte der Gehirne der Patienten mit frontotemporaler Demenz finden sich, ähnlich wie bei denen der ALS Patienten, histopathologisch Ablagerungen ubiquitiniertes Proteine, in der anderen Hälfte zeigen die untersuchten Gehirne Tau-Proteinablagerungen. Diese histopathologische Gemeinsamkeit geht wahrscheinlich auf einen Defekt im Gen TARDBP auf Chromosom 1q36 zurück, welches für TDP-43 (transactivation-response-element (TAR)-DNA-binding protein 43) kodiert. Auch konnten weitere Gene (z.B. FUS, fused in Sarcoma) gefunden werden, welche mit beiden Erkrankungen assoziiert sind (Nass et al. [2012]).

2.4.3 Verlauf und Prognose

Typisches Merkmal der ALS ist ihr progressiver, zuweilen aggressiver Verlauf. Häufige Erstsymptome sind vermehrte Muskelkrämpfe in den Extremitäten oder vom Patienten wahrgenommene Faszikulationen, welche aber erst nach der Diagnosestellung der Krankheit zugeordnet werden können. Hinzu treten zuerst fokale, später oft generalisierte Muskelatrophien, Muskelschwäche und - je nach Verlaufsform - Spastiken, Sprach- und respiratorische Störungen sowie Schluckstörungen. Auch leiden die Patienten in vielen Fällen, vor allem wenn die bulbäre Symptomatik führt, an einer sehr belastenden Sialorrhoe. Die Prognose ist im Einzelfall schwer abschätzbar, jedoch schreitet die ALS in 80% der Fälle innerhalb von 2-5 Jahren bis zum Tode fort. Todesursache sind in der Mehrzahl der Fälle pulmonale Komplikationen. Die Überlebenszeit der Patienten kann mit Hilfe einer Tracheostomie deutlich verlängert werden. Wird die Tracheostomie und die künstliche Beatmung vom Patienten als Behandlungsoption gewählt, so läuft die Entwicklung der Krankheit auf einen Zustand ähnlich dem Locked-in-Syndrom hinaus (Wijesekera and Leigh [2009]).

2.5 Pathologie

Nach Greenfield´s Neuropathology (Graham and Lantos [2002]) lassen sich die Motorneuronenerkrankungen in drei Hauptgruppen unterteilen.

- primäre Motorneuronenerkrankungen, idiopathischer oder hereditärer Genese
- sekundäre Motorneuronenerkrankungen, infektiöser, metabolischer, autoimmuner oder toxischer Genese
- Motorneuronendegeneration als Teil anderer degenerativer Multisystemerkrankungen

Bei Greenfield´s Neuropathology werden des Weiteren die ALS, PBP und die PMA (Engl. progressive muscular atrophy, im Deutschen progressive-spinale Muskelatrophie, ICD-10 G12.2, nicht-spinale Muskelatrophie G12.1) als Ausprägungen eines einzigen klinisch-pathologischen Syndroms aufgefasst (MND, Motorneurondisease).

2.5.1 Makroskopie

Kommt es bei ALS-Patienten zur Autopsie, erscheinen diese vom Aspekt häufig ausgezehrt, das subcutane Fettgewebe ist wegen mangelnder Kalorienzufuhr bei meist vorliegender Schluckstörung rarefiziert. Als Todesursache findet sich in der Regel respiratorisches Versagen durch Schwächung der Atemmuskulatur, häufig in Kombination mit Aspirationspneumonien. Die Muskulatur erscheint bereits makroskopisch disseminiert atroph. Proximale und distale Extremitätenmuskulatur sind ebenso betroffen, wie die Muskulatur der Zunge und die Interkostalmuskulatur.

Makroskopisch sind Hirn und Rückenmark meist unauffällig. Selten, insbesondere bei primärer Lateralsklerose, kann jedoch bereits mit dem Auge eine Atrophie des Gyrus präcentralis erkannt werden. Auch ist gelegentlich bei Fällen mit assoziierter frontotemporaler Demenz eine Atrophie der frontotemporalen Hirnareale ersichtlich. Das Rückenmark kann atroph erscheinen. Die anterioren Spinalwurzeln sind ausgedünnt und im Vergleich mit den sensorischen Wurzeln deutlicher grau. Dies ist Korrelat des Verlustes an gut myelinisierten Fasern und setzt sich in die peripheren Nerven fort (Abb.2). Die makroskopischen Veränderungen sind bei Patienten, welche sehr frühzeitig an aggressiven Verläufen der ALS versterben, weniger ausgeprägt als bei Patienten, die einige Jahre überleben (Graham and Lantos [2002]).



Abbildung 2: Ausdünnung der anterioren Spinalwurzeln, Abbildung mit freundlicher Genehmigung PD Dr. med Bernd Romeike, Abteilung für Neuropathologie, Universitätsklinikum Jena

2.5.2 Histologie

In den verbliebenen Motorneuronen lassen sich verschiedene Arten von Einschlusskörperchen beobachten.

Bereits in der HE-Färbung stellen sich 2-5 μm große, eosinophile, häufig perlenkettenartig aufgereihete Zelleinschlüsse dar (Abb3). Diese sogenannten Bunina-Körperchen sind immunhistochemisch Cystatin-C positiv.

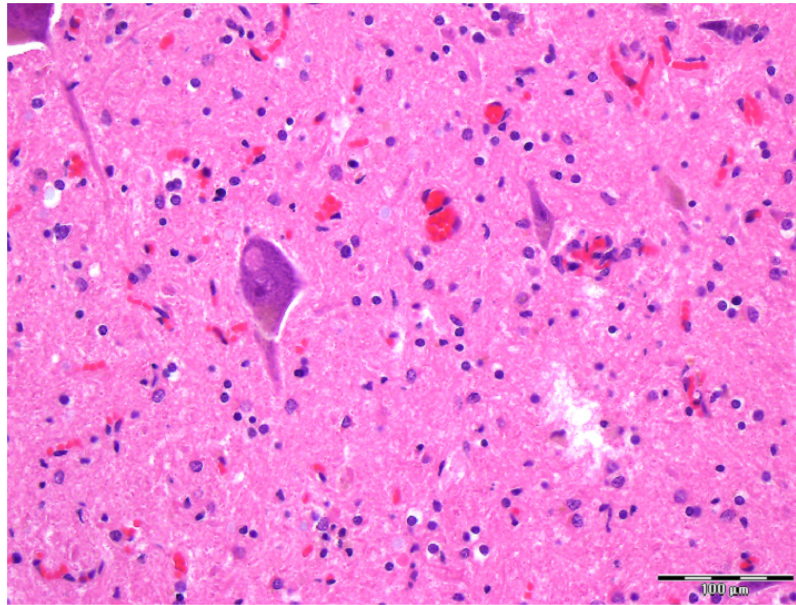


Abbildung 3: Bunina-Körperchen in HE, Abbildung mit freundlicher Genehmigung PD Dr. med Bernd Romeike, Abteilung für Neuropathologie, Universitätsklinikum Jena

Die zweite pathognomonische Art der Einschlusskörperchen sind immunhistochemisch ubiquitinpositive Zelleinschlüsse in den Motorneuronen. Diese imponieren meist strahlenförmig, können aber auch an Lewy-Bodys erinnern (Abb.4). Ubiquitinpositive Einschlüsse lassen sich bei familiären und sporadischen Formen der ALS im oberen und unteren Motorneuron darstellen.

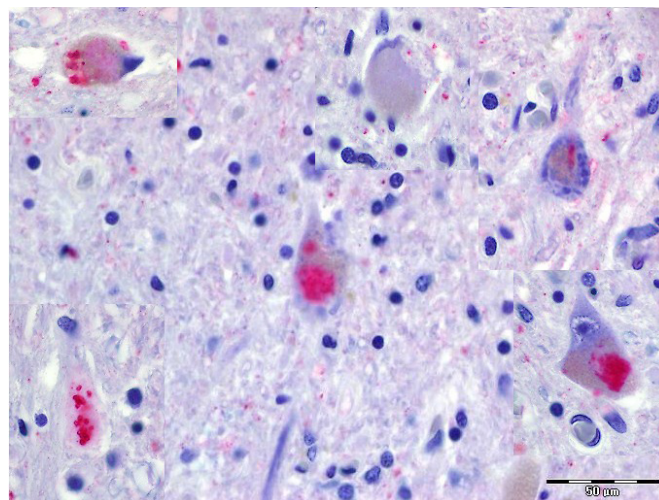


Abbildung 4: Ubiquitinpositive Einschlusskörperchen, Abbildung mit freundlicher Genehmigung PD Dr. med Bernd Romeike, Abteilung für Neuropathologie, Universitätsklinikum Jena

Gelegentlich werden als dritte Form der Einschlusskörperchen geringfügig basophile Zeleinschlüsse beschrieben.

Bei Patienten mit kurzem Krankheitsverlauf finden sich mehr Einschlusskörperchen als bei Patienten mit sehr langem Krankheitsverlauf.

Weiterhin kann in einigen Fällen eine Schwellung der Motorneurone gesehen werden, was aber nicht spezifisch für die ALS ist und auch bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen und als Alterungserscheinung vorkommt.

In der HE-Färbung ist der Verlust von Motorneuronen im Motorkortex, Hirnstamm und im Vorderhorn des Rückenmarks sowie die damit assoziierte Astrozytose am auffälligsten. Im Hirnstamm sind vorrangig der Ncl. ambiguus, Ncl. nervi hypoglossi, Ncl. motorius nervi trigemini und Ncl. nervi facialis betroffen. Die Kerngebiete der motorischen Augennerven und der Ncl. Onufrowicz (Kerngebiet der motorischen Anteile des Nervus Pudendus) bleiben vom Untergang der Motorneurone verschont, obgleich sich auch in diesen Motorneuronen ubiquitinpositive Einschlusskörperchen nachweisen lassen.

Im Motorkortex ist neben dem Verlust der Betzzellen eine ausgeprägte astrozytäre Gliose zu beobachten, welche als laminares Band in der Mitte der Pyramidenzellschicht erscheint. In Fällen mit ausgeprägtem Zellverlust können sich Mikrovakuolen bilden. Mit immunhistochemischen Methoden können Phagozyten nachgewiesen werden. Bei der primären Lateralsklerose trägt der Motorkortex die Hauptlast des Befalls.

In der weißen Substanz von Gehirn und Rückenmark kommt es zum Verlust von Myelin. Dieser korreliert mit der Schwere des Untergangs an Motorneuronen in der grauen Substanz. Besonders ausgeprägt ist der Rückgang des Myelins im Rückenmark, in schwereren Fällen kann sich dieser aber auf den Hirnstamm und in die Hemisphären ausdehnen. Auch in der weißen Substanz des Corticospinaltraktes sind Gliose und Akkumulation von Makrophagen zu beobachten.

Auch histologisch werden Veränderungen außerhalb des engeren motorischen Systems beschrieben. So finden sich die histologischen Zeichen der ALS in Form von Nervenzelluntergängen und / oder Einschlusskörperchen im Ncl. dorsalis, in den Spinalganglien, im Ncl. Onufrowicz, in der Formatio reticularis und im Ncl. intermediolateralis. Neuronenverluste können außerdem in den Basalganglien, im Locus ceruleus, Ncl. ruber, Substantia nigra, Thalamus, Ncl. Subthalamicus, im Ncl. dentatus des Kleinhirns und in den pontinen Kernen nachgewiesen werden. Diese führen nicht immer zum Ausfall des betreffenden Kerngebietes, unterstreichen jedoch den Charakter der ALS als Multisystemerkrankung des ZNS.

Insbesondere frontotemporal, frontal und im Bereich der Insula finden sich auch in nicht vorrangig motorischen Hirnarealen Mikrovakuolisierungen und Nervenzelluntergänge in

den superficialen Neuronenschichten, zum Teil assoziiert mit subcortikaler Gliose. In diesen befallenen Gebieten lassen sich gelegentlich immunhistochemisch ubiquitinpositive Einschlusskörperchen in kleinen kortikalen Nervenzellen darstellen. Auch gelingt dies zum Teil bei Körnerzellen des Hippocampus, was mit der Entwicklung kognitiver Defizite und einer Demenz in Verbindung gebracht wird.

Im Rückenmark können auch Degenerationen nicht-motorischer Trakte, so zum Beispiel Verluste myelinisierter Fasern sensorischer Nerven, nachgewiesen werden.

Es ist histologisch nicht sicher möglich zwischen familiären und sporadischen Formen der ALS zu unterscheiden. (Graham and Lantos [2002], Smith [1960])

2.5.3 Genetik

Die Verteilung der ALS zwischen familiären und sporadischen Formen verhält sich etwa 1:10 bis 1:20. Das heißt, dass die weit größere Zahl der Fälle sporadisch auftritt. Jedoch waren in der Vergangenheit gerade die familiären Fälle Gegenstand der genetischen Forschung und haben einige Kandidaten als ursächlich in Frage kommende Gene geliefert.

Lange Zeit lag das Hauptaugenmerk auf dem Gen, welches für die Superoxiddismutase kodiert - dem SOD1. Dieses war das erste Gen, welches insbesondere mit der familiären Form der ALS in Verbindung gebracht wurde. Insgesamt wurden SOD1-Defekte nur bei 5 % aller ALS-Patienten gefunden. Die häufigsten beiden genetischen Defekte bei familiärer ALS sind die Mutation des TARDBP-Gens und des FUS-Gens, diese betreffen zusammen 5 bis 20 % der hereditären Fälle. Gegenwärtig wird das Zusammenspiel zwischen ALS und frontotemporaler Demenz auch auf genetischer Ebene diskutiert, da die hier betroffenen Gene scheinbar bei beiden Erkrankungen von Bedeutung sind (CHMP2B-Mutationen, SIGMAR1-Mutationen, UBQLN2-Mutationen). Immer mehr Autoren gehen davon aus, dass ALS und frontotemporale Demenz zwei Manifestationstypen der gleichen genetischen Erkrankungen sind (Nass et al. [2012], Al-Chalabi et al. [2012]). Seitdem 1993 die SOD1-Mutation entdeckt wurde, kamen etwa 20 genetische Defekte, welche mit ALS oder ALS und frontotemporaler Demenz assoziiert sind, hinzu. In praktisch allen Fällen finden sich in der histopathologischen Aufarbeitung der Zellen des Motorkortex Proteinablagerungen. Es ist nicht klar, inwieweit diese nur Nebenprodukt eines Gendefekts sind oder ob die Ablagerung selbst für den Untergang der Neurone verantwortlich sind. Al-Chalabi et al. [2012] geben eine gute Übersicht über die genetischen Grundlagen der ALS, woraus im Folgenden die wichtigsten genetischen Defekte erläutert werden. Die Mehrzahl der genetischen Defekte bei ALS, FTD und den Mischformen konnten erstmals bei familiären Auftreten gesichert, dann aber meist bei sporadischen Formen bestätigt werden.

2.5.3.1 SOD1-Genmutationen Defekte des SOD1-Gens betreffen etwa 5 % aller ALS-Patienten. Das SOD1-Gen kodiert für eine Kupfer-Zink-Superoxiddismutase, welche Superoxidradikale in den Zellen abfängt und die Zelle so vor oxidativen Stress schützt. In Zusammenhang mit ALS sind bisher 160 verschiedene Mutationen bekannt. Die meisten Mutationen führen lediglich zu einer verminderten oder fast normalen Enzymaktivität. Warum das veränderte Genprodukt auf die Motorneuronen toxisch wirkt, ist weiter unklar, jedoch kommt es wohl durch eine veränderte Proteinfaltung zu Ablagerungen desselben in der Motorneuronzelle, was letztlich die zytotoxische Wirkung ausmachen könnte. Immunhistochemisch lassen sich Ubiquitin- und p62-positive, jedoch TDP-43-negative Konkreme in den Zellen nachweisen.

2.5.3.2 TARDBP-Genmutationen TARDBP kodiert für TDP-43 (Transactive Response DNA-Binding Protein mit einem Molekulargewicht von 43 kDa). Dieses Protein ist am Spleißen von RNA beteiligt. TDP-43 wird auch mit der HIV-Infektion in Verbindung gebracht, indem es die Virustranskription unterdrückt. Bei der cystischen Fibrose ist TDP-43 für einen Weg des alternativen Spleißens des geschädigten CFTR-Gens verantwortlich. TARDBP-Defekte führen in derselben Familie zu ALS und bei anderen Individuen zu frontotemporaler Demenz. Immunhistochemisch lassen sich Ubiquitin- und TDP-43-positive Ablagerungen im oberen und unteren Motorneuron, aber auch im frontalen und temporalen Kortex sowie in anderen Regionen des zentralen Nervensystems nachweisen.

2.5.3.3 FUS-Genmutationen FUS kodiert für das sogenannte „Fused in Sarcoma Protein“, dieses ist wie TDP-43 ein RNA prozessierendes Gen. Mutationen hier äußern sich phänotypisch als reine ALS, als frontotemporale Demenz oder als Mischform. Bei der neuropathologischen Aufarbeitung des ZNS der Patienten mit FUS-Genmutationen können vorrangig schwere Verluste des zweiten Motorneurons festgestellt werden, der motorische Kortex zeigt allenfalls moderate Zellverluste. Auch immunhistochemisch finden sich die Veränderungen vor allem im Rückenmark als zytoplasmatische Einschlüsse der Vorderhornzellen. Ubiquitin- und p62-positive Einschlüsse sind selten, TDP-43 positive Konkreme fehlen gänzlich.

2.5.3.4 UBQLN2-Genmutationen Das UBQLN2-Gen ist ein X-chromosomales Gen, das für ein dem Ubiquitin ähnliches Protein (Ubiquitin-Like-Protein 2, Ubiquilin-2) kodiert. Seine Aufgabe ist, wie die des Ubiquitins, die Markierung und anschließende Degradierung von Proteinen innerhalb der Zelle. Auch dieses Gen wird mit ALS und frontotemporaler Demenz in Zusammenhang gebracht.

2.5.3.5 C9orf72-repeat expansion C9orf72 wurde ebenfalls zuerst für Fälle familiärer ALS, FTD und ALS mit frontotemporaler Demenz beschrieben. Inzwischen konnten Mutationen dieses Gens aber bei etwa 10 % der Fälle sporadischer ALS festgestellt werden. Die Mutation entspricht einer Hexanukleotidsequenz ((GGGGCC)_n) im Gen C9orf72, welche beim gesunden Gen in 23 Wiederholungen, beim Kranken jedoch in vielen hundert Wiederholungen vorkommt. Die Funktion des kodierten Proteins ist bislang unklar. Histologisch werden bei diesen Patienten Verluste der Vorderhornzellen des Rückenmarkes und TDP-43-positive Zelleinschlüsse beschrieben. Weiter findet man immunhistochemisch alle Arten von ALS-typischen Konkrementen in vielen Teilen des ZNS. So zum Beispiel TDP-43-positive Einschlüsse in Zellen des Gyrus dentatus im Hippocampus und im Neocortex neben p62- und Ubiquitin-positiven aber TDP-43-negativen zytoplasmatischen Ablagerungen in diesen und weiteren Hirnabschnitten, besonders aber im Kleinhirn.

2.6 Diagnostik und Therapie

Eine sichere Diagnosestellung der Motorneuronenerkrankungen, insbesondere der ALS, ist schwierig und die mittlere Dauer vom Erstsymptom bis zur definitiven Diagnose beträgt immer noch 10 bis 18 Monate. Laborparameter und Bildgebung befinden sich in experimentellen Stadien ihrer Entwicklung. Häufig bietet erst der klinische Verlauf über einen Zeitraum von Monaten die Möglichkeit, eine endgültige Diagnose zu stellen. Die European Federation of Neurological Societies (EFNS) gibt Leitlinien zur Diagnose, Therapie und Management der ALS heraus, so zuletzt 2012 (EFNS et al. [2012]). Ziel ist eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung, die Aufklärung der Betroffenen über ihre Erkrankung und ein umfassendes palliatives Therapiekonzept für jeden einzelnen Patienten. Möglich wird dies nur, wenn bereits Verdachtsfälle in die Obhut erfahrener Behandler, d.h. an neuromuskuläre Zentren überwiesen werden. Insbesondere soll es Ziel sein, möglichst lang die Autonomie und die Kommunikationsfähigkeit der Patienten zu erhalten und quälende Begleitsymptome wie Speichelfluss, Krämpfe und Spastiken zu kontrollieren.

2.6.1 Diagnosestellung und Diagnosekriterien

Die Diagnosestellung erfolgt gegenwärtig durch die Beobachtung des Patienten und die sich im Verlauf abzeichnenden, typischen klinischen Symptome. Hinzu kommen elektrophysiologische Untersuchungen und der Ausschluss sogenannter ALS-Mimics, also anderer Erkrankungen, welche eine der ALS ähnliche Symptomatik vortäuschen (siehe 2.6.2, [EFNS 2012], Traynor et al. [2000]).

2.6.1.1 Diagnosekriterien Um für Forschungsarbeiten einen möglichst einheitlichen Diagnosestandard zu etablieren, wurden die El-Escorial-Kriterien entwickelt (Brooks et al. [1994], Brooks et al. [2000]). Nach diesen bedarf es zum Vorliegen einer ALS folgender Umstände:

1. dem elektrophysiologischen oder neuropathologischen Nachweis der Degeneration des unteren Motorneurons.
2. dem klinischen Nachweis von Degenerationszeichen des oberen Motorneurons.
3. dem Progress der Symptome oder neuropathologischen / elektrophysiologischen Zeichen innerhalb einer Körperregion oder die Ausweitung auf andere Körperregionen, ermittelt durch wiederholte Untersuchung oder Anamnese.

Zusammen mit:

1. dem fehlenden elektrophysiologischen oder pathologischen Nachweis von anderen Krankheitsprozessen, welche die Degenerationszeichen des ersten und zweiten Motorneurons erklären könnten sowie
2. dem fehlenden Nachweis von Krankheitsprozessen in der Bildgebung, welche die Klinik und die elektrophysiologischen Zeichen des Patienten erklären könnten.

Als *klinisch definitive ALS* wird eine ALS dann bezeichnet, wenn gleichzeitig klinische Degenerationszeichen des oberen und unteren Motorneurons in der bulbären und mindestens zwei spinalen Regionen oder allein in mindestens drei spinalen Regionen vorliegen.

Von einer *klinisch wahrscheinlichen ALS* spricht man, wenn in mindestens zwei Regionen Degenerationszeichen des oberen oder des unteren Motorneurons vorliegen und zusätzlich rostral der Degenerationszeichen des unteren Motorneurons Degenerationszeichen des oberen Motorneurons auftreten.

Von *klinisch wahrscheinlicher, laborgestützter ALS* spricht man beim Vorliegen klinischer Degenerationszeichen des oberen und des unteren Motorneurons in mindestens einer Region oder wenn allein Degenerationszeichen des oberen Motorneurons vorhanden sind und der elektromyographische Nachweis von Degenerationszeichen des unteren Motorneurons in mindestens zwei Regionen vorliegen sowie andere Ursachen hierfür mittels Bildgebung und Labor ausgeschlossen wurden.

Die Diagnose *klinisch mögliche ALS* kann gestellt werden, wenn Degenerationszeichen des ersten und zweiten Motorneurons in mindestens einer Körperregion klinisch nachgewiesen werden oder der Nachweis allein von Degenerationszeichen des oberen Motorneurons

in mehreren Regionen gelingt oder wenn Degenerationszeichen des unteren Motorneurons rostral von denen des oberen Motorneurons auftreten. Die klinisch mögliche ALS grenzt sich von der laborgestützten, klinisch wahrscheinlichen ALS durch das Fehlen von elektromyographischen Degenerationszeichen ab.

Klinische Degenerationszeichen des oberen Motorneurons sind Spastik, gesteigerte Reflexe, das Auftreten von pathologischen Reflexen sowie ein erhöhter Muskeltonus.

Klinische Degenerationszeichen des unteren Motorneurons sind Schwäche bis hin zur schlaffen Lähmung, Atrophie, Muskelkrämpfe und Faszikulation des dem Innervierungsgebiet entsprechenden Muskels. Hinzu treten bei bulbären Befall Krankheitszeichen, wie vermehrter Speichelfluss, Schluck- und Sprechstörungen, Atrophie und Faszikulationen der Zunge.

In den neueren Arbeiten gewinnen zunehmend, als dritte Überarbeitung der El Escorial Kriterien, die sog. Awaji-Kriterien an Bedeutung (Carvalho and Swash [2009]). Diese haben das Ziel, eine Diagnosestellung zum frühestmöglichen Zeitpunkt, und somit einen zeitnahen Einschluss von Patienten in Medikamentenstudien zu ermöglichen. Um dies zu erreichen, wurden insbesondere elektrophysiologische Untersuchungen des Musculus Sternocleidomastoideus, des Musculus genioglossus und der Intercostamuskulatur bzw. der paravertebralen Muskulatur ergänzt, wodurch eine bessere Diagnosestellung besonders der bulbären Form der ALS etabliert wurde.

2.6.1.2 Elektrophysiologische Untersuchung Ziel der elektrophysiologischen Untersuchung ist es, Fehlfunktionen des unteren Motorneurons in klinisch affektierten und klinisch nicht affektierten Bereichen nachzuweisen sowie andere, die Symptomatik des Patienten erklärende Ursachen auszuschließen (Brooks et al. [2000]). Mit dem sogenannten Awaji-Diagnostik-Algorithmus ist es gelungen, die Sensitivität der El-Escorial-Kriterien deutlich zu steigern (Carvalho and Swash [2009]). Die elektrophysiologische Untersuchung mittels Elektromyographie (EMG) ist fester Bestandteil der ALS-Diagnostik. Hierbei zeigen sich Veränderungen der Morphologie sogenannter Motor Unit Potentials (MUP's), welche für eine Einheit aus Vorderhornzelle und zu dieser gehörigen Muskelle(n) steht. Weiter finden sich als scharfe Wellen bezeichnete Muster, neben Fibrillationen und Faszikulationspotenzialen. Zusammen ergeben die genannten Veränderungen das Bild einer nerval bedingten, muskulären Störung mit Zeichen des neurogenen Umbaus, also von Denervierung und Re-Enervierung nebeneinander.

2.6.1.3 Labordiagnostik Die EFNS Leitlinien (EFNS et al. [2012]) geben einen Überblick über Labordiagnostik bei ALS. In den letzten Jahren wurde an einer Vielzahl von Tests geforscht, diese beschäftigten sich mit der Untersuchung von Biomarkern in Blut,

Liquor, Urin, radiologischen Verfahren, inklusive PET und MRT sowie der Biopsie von Muskelgewebe und anderem Geweben. Fakt ist, dass selbst die Verfahren mit der größten Evidenz, die Elektrophysiologie und die Muskelbiopsie, gerade Evidenzlevel III erreichen. Dies veranschaulicht, dass gegenwärtig kein gesicherter Biomarker für das Vorliegen oder den Ausschluss einer ALS bekannt ist.

2.6.2 Differentialdiagnosen

Fünf bis acht Prozent der Patienten mit einer offensichtlichen ALS haben eine andere, vielleicht therapierbare Erkrankung (EFNS et al. [2012]). Diese in der Literatur als „ALS-Mimic-Syndromes“ (Brooks et al. [2000], Pradat and Bruneteau [2006], Traynor et al. [2000]) bezeichneten Syndrome gilt es bei der Diagnosestellung mit großer Sorgfalt auszuschließen. Insbesondere zu berücksichtigen sind hierbei nach EFNS et al. [EFNS 2012]:

- anatomische Abnormalitäten und Kompressionssyndrome
- Enzymdefekte (GM2-Gangliosidosen, Glykogenspeicherkrankheiten Typ II)
- Autoimmunsyndrome (z.B. monoklonale Gammopathien)
- Endokrine Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus)
- Intoxikationen (z.B. mit Schwermetallen, mit organischen Pestiziden, mit der Saat-Platterbse *Lathyrus sativus*)
- Infektionen (z.B. akute Poliomyelitis und Postpoliosyndrom, HIV, Neuroborreliose, Neurolues, Trichinose, Varicella Zoster, Brucellose, Prionenerkrankungen)
- Myopathien (z.B. Dystrophindefekte, entzündliche Myopathien)
- Paraneoplastische Syndrome
- Physikalische Einwirkungen durch Strahlung oder Elektrizität
- Gefäßerkrankungen (z.B. Apoplex, Vaskulitis)
- endemische Motorneuronenerkrankungen.

In jedem Falle Bedarf es bei atypischen Verläufen, insbesondere wenn die Erkrankung nicht im erwarteten Maße fortschreitet, der besonderen Aufmerksamkeit des Behandlers und einer Reevaluation der Diagnose.

2.6.3 Therapie und supportive Möglichkeiten

Eine kausale Therapie, um ein Fortschreiten der ALS aufzuhalten, existiert gegenwärtig nicht. Dennoch kann der behandelnde Arzt helfen. Riluzol, ein Glutamatantagonist aus der Gruppe der Benzothiazole, ist in der Lage das Überleben der ALS-Patienten in einem Beobachtungszeitraum von achtzehn Monaten um drei Monate zu verlängern (Bensimon et al. [1994], Miller et al. [2009]), bzw. die Progression, insbesondere früher Krankheitsstadien, zu verlangsamen (Riviere [1998]).

Abgesehen davon, gibt es einige palliative Möglichkeiten den Patienten etwas mehr Lebenszeit und Lebensqualität zu ermöglichen. Grundlage für eine effektive Behandlung mit möglichst wenig stationärer Zeit im Krankenhaus, ist die Betreuung durch ein ALS-erfahrenes, multidisziplinäres Team, möglichst an einem dafür etablierten Zentrum. So gibt es medikamentöse (Amitriptyline, Atropin, Scopolamin, Botulinumtoxin und weitere) und physikalische (Bestrahlung, Operation) Möglichkeiten den verstärkten Speichelfluss der Patienten abzumildern. Levetiracetam, Chinin und Physiotherapie können Muskelkrämpfe mildern. Baclofen und Tizanidin zeigen sich wirksam zur Behandlung von Spastiken. Auch kann im Laufe der Erkrankung eine antidepressive Therapie mit Trizyklika oder selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern notwendig werden.

Im Einzelnen profitieren Patienten von hochkalorischer Ernährung (im Bedarfsfall über eine frühzeitig angelegte PEG), von Physiotherapie und Ergotherapie, von Möglichkeiten der nicht invasiven Beatmung und von professioneller psychologischer Begleitung. Letzteres gilt insbesondere auch für nahe Angehörige des Patienten und ggf. für das Pflegepersonal (im Englischen Caregivers), da die tägliche Betreuung des ALS-Patienten zu einer erheblichen Belastungssituation führen kann [EFNS 2012].

2.6.4 Bildgebende Diagnostik

2.6.4.1 Magnetresonanztomographie Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist zwar etablierter Bestandteil der ALS-Diagnostik, jedoch liegt ihr Wert bisher vor allem darin, strukturelle Differentialdiagnosen, wie unter 2.6.2 aufgeführt, auszuschließen. In manchen Fällen können Hyperintensitäten im Kortikospinaltrakt in der T1-Wichtung, in der FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) oder der Protonendichte-Sequenz (PD) gefunden werden, was als pathognomonisches Zeichen für die ALS gilt. Auch können in der T2-gewichteten Sequenz gelegentlich Hypointensitäten im Gyrus praecentralis auftreten. Jedoch ist keines dieser Zeichen so konstant auffindbar, dass ein nicht Vorliegen dieser Zeichen eine Motorneuronenerkrankung ausschließt. Weil das Fehlen einer zuverlässigen MRT-Bildgebung als großes Manko in der ALS-Diagnostik empfunden wird, wurde in den letzten Jahren mit vielen neuen und unkonventionellen MRT-Sequenzen und neu-

en Verarbeitungstechniken versucht, der Pathophysiologie, der sicheren Diagnose und der Verlaufskontrolle dieser Erkrankung näher zu kommen. Einige dieser Techniken sollen im Folgenden genannt sein.

2.6.4.1.1 Voxelbasierte Morphometrie / Statistical Parametric Mapping Zur Betrachtung der globalen und regionalen Atrophie der grauen und ferner auch der weißen Substanz hat sich in den letzten zehn Jahren die voxelbasierte Morphometrie (VBM) etabliert. Bei der VBM werden insbesondere T1-Daten mittels geeigneter Software (zum Beispiel SPM, statistical parametric mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) segmentiert, also in Gewebeklassen aufgespalten und räumlich normalisiert. Anschließend findet ein Voxel-für-Voxel Vergleich statt. Mit Hilfe der VBM konnte ein Verlust an grauer Substanz des Motorkortex, welcher sich nach frontotemporal ausdehnt, gezeigt werden. Weiter wurde eine reduzierte Amygdalagröße nachgewiesen. Der Schwund der weißen Substanz wurde ausgehend vom Gyrus praecentralis über die Capsula interna bis zum Hirnstamm dargestellt. Auch war es möglich, den Verlust der weißen Substanz des anterioren Corpus callosum, des Cerebellums, frontotemporal und okzipital darzustellen ([EFNS 2010], Unrath et al. [2010], Grosskreutz et al. [2006], Agosta et al. [2009], Filippini et al. [2010]). In einer aktuellen Arbeit konnten mit Hilfe einer weiterentwickelten Analyse der VBM-Daten, mittels der sog. voxel-based intensitometry (VBI), deutliche Degenerationen der weißen Substanz nachgewiesen werden (Hartung et al. [2014]). Neben Veränderungen des Cortico-Spinaltraktes wurden mit der genannten Technik auch Veränderungen der weißen Substanz des Corpus Callosum, in subzentralen, frontalen und okzipitalen Bereichen deutlich. Die von Hartung und Prell vorgelegte Arbeit verwendete noch einen gruppenbasierten Analysansatz, weitere Arbeiten müssen nun zeigen, ob mit der VBI Technik auch eine frühzeitige Diagnosestellung der ALS bei einzelnen Patienten möglich ist.

2.6.4.1.2 Magnetresonananzspektroskopie Die Magnetresonananzspektroskopie ermöglicht es, in vivo Konzentrationen bestimmter Metabolite des zerebralen Stoffwechsels zu ermitteln. Am häufigsten wird für die Untersuchung des Gehirns die Wasserstoffionen-Magnetresonananzspektroskopie verwendet (^1H MRSI). Mit deren Hilfe kann die Konzentration von N-Acetylaspartat (NAA), Laktat, Citrat und weiteren Metaboliten bestimmt werden. Die Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich ihrer räumlichen Auflösung nach Ganzhirnmessungen und ROI- (Region of Interest) basierten Verfahren. Von Interesse sind bei diesen Studien entweder die absolute NAA-Konzentration, oder die Verhältnisse NAA/Kreatin, NAA/Cholin und NAA/Cholin+Kreatin. Es wurde gezeigt, dass die jeweiligen Konzentrationen und Quotienten im Motorkortex und der Corona radiata sowie in Teilen des Hirnstamms erheblich vermindert sind. Auch wurde ein Zusammenhang zwi-

schen verminderter NAA-Konzentration und Krankheitsschwere gesichert ([EFNS 2010], Charil et al. [2009]).

2.6.4.1.3 Diffusion Tensor Imaging (DTI) Gerade zur Untersuchung von Fasertrakten eignet sich die DTI. Die mit ihr ermittelte fraktionale Anisotropie ist ein Maß für die Diffusivität von Flüssigkeiten in verschiedene Richtungen innerhalb eines Körpers. Für ALS-Patienten wurde eine Abnahme dieser fraktionalen Anisotropie entlang des Corticospinaltraktes beobachtet. Auch konnten Veränderungen in frontalen und temporalen Anteilen der weißen Substanz und des Corpus callosum gefunden werden ([EFNS 2010], Agosta et al. [2010], Keil et al. [2012], Prell et al. [2013]).

2.6.4.1.4 Magnetization Transfer Imaging (MTI) Für die MTI werden Magnetisations-Austauschvorgänge zwischen an Makromolekülen gebundenen und freien Protonen (also Protonen des freien Wassers) genutzt. Gebundene Protonen sind an der normalen Bildgebung, aufgrund ihrer sehr kurzen T2-Relaxationszeit, nicht beteiligt. Werden diese aber durch einen sog. Off-Resonanz Hochfrequenzimpuls selektiv abgesättigt, beeinflussen sie das bildgebende Signal der Protonen des freien Protonenkompartiments. Der Off-Resonanz-Hochfrequenzimpuls wird dem zur eigentlichen Bildgebung genutzten On-Resonanz Hochfrequenzimpuls vorangeschaltet und schwächt diesen in proteinreichen Gewebe, insbesondere auch in der weißen Substanz, um 30 bis 50% ab ([Ernemann 2006], Heiland and Skalej [2001]).

Die Magnetization Transfer Ratio (MTR) beschreibt das Verhältnis der Signalintensität der Bilder mit Sättigungsimpuls (M_s) gegen die Bilder ohne Sättigungsimpuls (M_0): $MTR = [(M_0 - M_s) / M_0] \times 100$. Eine reduzierte MTR findet sich bei verschiedenen entzündlichen Hirnerkrankungen, insbesondere bei Multipler Sklerose (Bagnato and Frank [2003]).

Es gibt nur wenige Studien, welche sich mit der MTI oder MTR bei Amyotropher Lateralsklerose beschäftigen. Charil et al. nutzten die MTI in Kombination mit DWI, MR-Spektroskopie und konventioneller MRT zur Untersuchung von 38 ALS und neun PLS Patienten im Vergleich mit 22 gesunden Kontrollen (Charil et al. [2009]). Die Auswertung der MTI-Datensätze erfolgte bei Charil et al. ROI-basiert, anhand von sechs Volumensätzen entlang des CST und zwei Volumensätzen außerhalb des motorischen Systems. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen.

Kato et al. zeigten an neun Patienten mit ALS einen signifikanten Abfall der MTR im hinteren Schenkel der Capsula Interna (Kato et al. [1997]). Tanabe et al. untersuchten zehn ALS-Patienten und 17 gesunde Kontrollen hinsichtlich der Unterschiede der MTR im Kortikospinaltrakt und der weißen Substanz in motorischen und nicht-motorischen Hirnregionen. Es wurde eine signifikante Reduktion der MTR im Kortikospinaltrakt der

ALS-Patienten gezeigt, was als Zeichen der Degeneration des ersten Motorneurons gewertet werden kann (l. Tanabe et al. [1998]).

Da Rocha et al. kombinierten FLAIR und T1-gewichtete MTR-Untersuchungen an 25 ALS-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen (da Rocha et al. [2004]). Auch hier konnten signifikante Signalhypointensitäten im CST nachgewiesen werden, insbesondere auch dann; wenn dies mit der FLAIR noch nicht möglich war.

2.7 Funktionelle MRT

Die funktionelle MRT-Bildgebung (f-MRT) beruht auf dem sogenannten BOLD-Effekt (Blood Oxygen Level Dependency, Ogawa et al. [1990]). Dieser beschreibt, dass Hämoglobin mit zunehmender Oxygenierung von einem paramagnetischen in einen diamagnetischen Zustand wechselt. Desoxygeniertes Hämoglobin führt demzufolge zu stärkeren Interferenzen mit dem Magnetfeld im MRT und verändert die Spin-Spin-Relaxation stärker als oxygeniertes Hämoglobin (Spin-Spin-Relaxation entspricht der Querrelaxationszeit T_2 , dies meint die Zeitspanne nach der Abschaltung des Hochfrequenzimpulses, also von phasensynchroner Kreisbewegung der angeregten Teilchen, bis zu deren Gleichgewichtszustand im Magnetfeld).

Man geht bei der f-MRT davon aus, dass stärker beanspruchte Hirnareale auch einen höheren Sauerstoffverbrauch haben, was wiederum zu einer vermehrten Durchblutung und somit zur Änderung des Verhältnisses zwischen Oxy-Hämoglobin und Desoxy-Hämoglobin zugunsten des Oxy-Hämoglobins führt. Dies bewirkt, wie oben beschrieben, eine Veränderung der Spin-Spin-Relaxation.

Klassischerweise wird die f-MRT eingesetzt, um Reiz-korrelierte oder Aufgaben-korrelierte Hirnareale auszumachen. Dabei werden zuerst mehrfach Ruheaufnahmen, danach wiederholt Aufnahmen während der Reizapplikation im Wechsel mit Ruhephasen erstellt. Die Reize können dabei ganz verschiedener Natur sein, häufig sind dies Bewegungsaufgaben, visuelle oder sensible Reize. Das BOLD-Signal folgt dabei mit zeitlicher Verzögerung dem applizierten Reiz. Bis zu dessen Maximum vergehen in der Regel etwa sechs Sekunden, nach ca. 20-30 Sekunden hat es den Ausgangswert wieder erreicht. Folglich müssen dem Probanden gestellte Aufgaben eine entsprechende Repetitionsfrequenz aufweisen. Die so erhaltenen Bilder werden voneinander subtrahiert und mittels statistischer Tests (t-Test, f-Test) werden Areale ermittelt, welche wahrscheinlich bei Reizapplikation vermehrt durchblutet, folglich vermehrt aktiv waren.

Mit Hilfe funktioneller MRT zeigten sich bei ALS-Patienten vergrößerte aktivierte Areale bei motorischen Aufgaben. Deutlich wird dies in einer Ausdehnung der motorischen Aktivität auf den supplementmotorischen Kortex (anteriorer shift), was in ähnlicher Weise

auch bei multipler Sklerose und nach apoplektischen Insult beobachtet werden kann und ein generelles Prinzip neuronaler Plastizität zu sein scheint (Lule et al. [2009], Weiller et al. [2006]). Konrad et al. (Konrad et al. [2002]) gaben elf ALS-Patienten und gesunden Kontrollen einfache Fingerbeugeaufgaben. In der Patientengruppe konnte eine Ausweitung der für diese Bewegung aktivierten Areale über den primären Motorkortex hinaus auf anteriore Areale, vor allem im supplementmotorischen Kortex, gezeigt werden. Gedeutet wurden diese Beobachtungen als Kompensationsversuch. Da vorrangig die Motorneurone der ALS-Patienten von der Degeneration betroffen sind, versucht das motorische System deren Ausfall durch Neurone aus dem pre-Motorkortex zu ersetzen. Lulé et al. (Lulé et al. [2007]) demonstrierten im Follow-up nach sechs Monaten an 14 Patienten, dass diese plastischen Anpassungsvorgänge im Krankheitsverlauf an Bedeutung gewinnen.

Auch wurden in einigen Studien Veränderungen nachgewiesen, die über das motorische System im engeren Sinne hinausgehen. So beschreiben Han und Ma (Han and Ma [2006]) Veränderungen im primären sensomotorischen Kortex und im ipsilateralen Cerebellum. Stanton et al. (Stanton et al. [2006]) zeigten an 16 ALS-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen und neun Patienten mit peripheren Läsionen einen Aktivitätsanstieg im primären sensomotorischen Kortex (Brodmann 1,2,4) und weiter nach posterior bis in den unteren Parietallappen (Brodmann 40), sowie vermehrte Aktivität im oberen Gyrus temporalis (Brodmann 22). Interessanterweise traten die Veränderungen nicht nur, wie es zu erwarten war, kontralateral, sondern bei einigen Studien auch ipsilateral auf, obwohl den Probanden jeweils nur motorische Aufgaben für eine der oberen Extremitäten erteilt wurden. Dieses Phänomen konnte insbesondere bei Aufgaben mit zunehmender Komplexität auch bei den gesunden Kontrollen gefunden werden, was nahelegt, dass dies eine normale Strategie des motorischen Systems ist und zur Lösung komplexer Bewegungsabläufe dient. Für ALS-Patienten stellen schon einfache Bewegungsaufgaben komplexe Herausforderungen dar. Folglich bedarf es zu deren Bewältigung solcher Ressourcen, die vom Gesunden erst bei schwierigen Bewegungsabläufen genutzt werden (Schoenfeld et al. [2005]).

Abrahams et al. (Abrahams et al. [2004]) untersuchten an 28 ALS-Patienten ohne begleitende Demenz im Gruppenvergleich zu 18 gesunden Probanden Veränderungen einhergehend mit der Sprachbildung. Hierzu wurden die Probanden entweder wiederholt gebeten Wörter zu bilden (Letter Fluency) oder visuell präsentierte Objekte zu benennen (Confrontation Naming). Es zeigten sich bei der Letter Fluency Verringerungen der Aktivität im anterioren Cingulum, im mittleren und unteren Gyrus frontalis (Broca-Zentrum) und in Arealen des Parietal- und Temporallappens. Beim Benennen von Objekten kam es zu einer Aktivitätsminderung in Arealen des Okzipitallappens. Insbesondere war dabei erkennbar, dass der gesamte Verlauf von der Visualisierung des gezeigten Objekts bis zur Sprachproduktion von der Degeneration mitbetroffen zu sein scheint. Diese Ergebnisse

verdeutlichen den Charakter der ALS als nicht allein auf den Motorkortex beschränkte Multisystemerkrankung.

2.8 Restingstate Networks

Neben der klassischen, mit Aufgaben verbundenen funktionellen MRT gibt es neuere Untersuchungstechniken, die sich allein mit dem Ruhezustand (dem sogenannten Restingstate) des Gehirns beschäftigen. In diesem Zusammenhang wurde von Andreasen 1995 auch das Akronym REST als „random episodic silent thinking“ geprägt, dabei wird von zwei Funktionszuständen des Gehirns ausgegangen, einem auf die Verarbeitung externaler Reize gerichteten und einem zweiten Zustand, welcher von aussen betrachtet als Ruhezustand bezeichnet werden könnte, welcher aber in Wahrheit ein ebenso aktiver Prozess ist. Während dieses „Ruhezustandes“ werden internale Aufgaben erarbeitet, zum Beispiel planerisches oder assoziatives Denken sowie Lernprozesse.

Auch sollte man sich bei der Betrachtung der RSN vor Augen führen, dass die Grundlage ein Organ bildet, welches bei nur 2 % der Gesamtmasse des menschlichen Organismus, auch während dieses sogenannten Ruhezustandes, 20 % des Blutzeitvolumens beansprucht (Kety [1963]).

Gegenwärtig eignen sich die zur Verfügung stehenden Analysetechniken insbesondere für Gruppenvergleiche. Eine Zusammenstellung der zur Analyse der Restingstate Networks (RSN) geeigneten Verfahren gibt Margulies et al. (Margulies et al. [2010]).

Restingstate Networks sind neuronale Netzwerke, welche sich in scheinbarer Ruhe des Gehirns ausbilden (Biswal et al. [1995], Fox and Raichle [2007]). Der Ruhezustand wird hierbei als ein wacher Patient mit geschlossenen Augen und ohne spezielle mentale oder motorische Aufgabe definiert. Werden die unter diesen Bedingungen gewonnenen BOLD-Daten hinsichtlich der Synchronität der Aktivität bestimmter Hirnareale analysiert, lassen sich mit relativer Konstanz Bereiche des Gehirns identifizieren, welche zeitlich synchron in einem niederfrequenten Spektrum (0,01 bis 0,10 Hz) zusammenarbeiten (Beckmann et al. [2005a]). Diese funktionelle Konnektivität kann mittels f-MRT gemessen werden. Prinzipiell können zur Analyse zwei Ansätze gewählt werden. Es besteht die Möglichkeit von einem zentralen, vom Anwender festgelegten Punkt, der vermutlich Bestandteil eines Netzwerkes ist, auszugehen und weitere Punkte mit synchroner Aktivität zu bestimmen (seed-based). Die zweite Variante ist die Bestimmung aller im Ausgangsdatenmaterial enthaltenen und als Netzwerk in Frage kommender Komponenten (Independent Component Analysis, ICA). Dazu wird jeder Voxel des Datensatzes hinsichtlich synchroner Aktivität analysiert. Dieser Ansatz wurde für die vorliegende Studie gewählt und ist unter 4.2.4 näher beschrieben. Mit Hilfe der ICA ist es möglich, neben vielen offensichtlichen Artefakten,

relativ konstant einige Netzwerke zu identifizieren (siehe Abb. 5).

Aussagen über tatsächliche anatomische Verknüpfungen können ergänzend beispielsweise mittels MRT-basierter Traktographie getroffen werden, wie von Teipel et al. beschrieben (Teipel et al. [2010]).

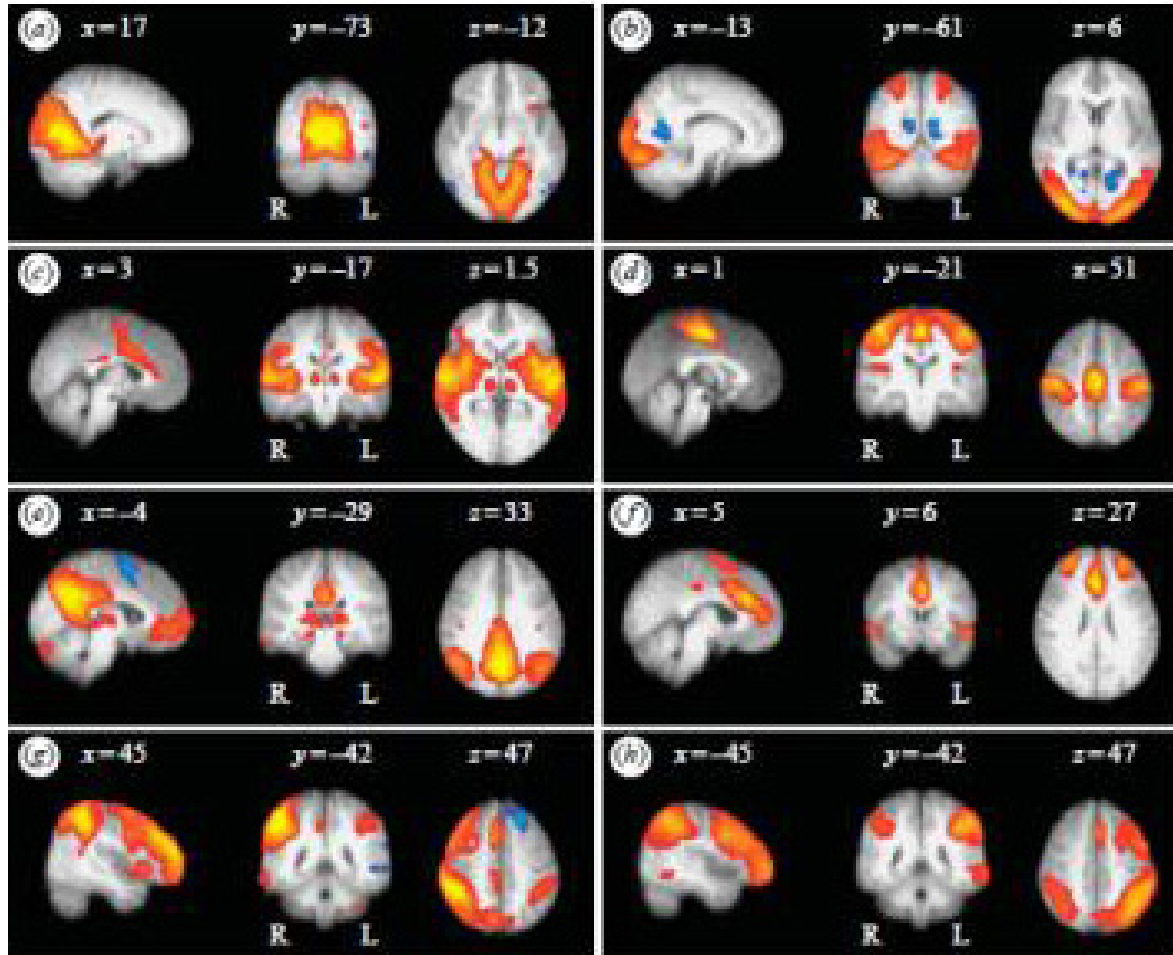


Abbildung 5: Die Abbildung aus Beckmann et al. [2005a] zeigt die für gewöhnlich in RSN-Analysen gefundenen Netzwerke. a) mediales visuelles Netzwerk, b) laterales visuelles Netzwerk, c) auditorisches Netzwerk, d) sensomotorisches Netzwerk, e) Default Mode Network, f) frontales Netzwerk, g) rechtes und h) linkes laterales Netzwerk.

2.8.1 Default-Mode-Network

Das Netzwerk, welches in den letzten Jahren am meisten im Fokus des Interesses stand, ist das Default-Mode-Network (DMN). Sinngemäß bedeutet dieser Terminus Standard-Modus-Network. Das DMN wurde erstmals im Jahre 2001 von Raichle et al. (Raichle et al. [2001], siehe auch Raichle and Snyder [2007]) anhand von PET-Untersuchungen beschrieben und umfasst sehr ausgedehnte Bereiche des Gehirns. So interagieren in diesem Netzwerk Teile des medialen präfrontalen Kortex, des Präcuneus, Anteile des Gyrus

cinguli, des Lobulus parietalis superior und des Hippocampus. Das DMN ist invers zu gerichteter Aufmerksamkeit aktiv, man könnte sagen, es ist aktiv, wenn der Proband seine Gedanken schweifen lässt. Erhält die Versuchsperson eine mentale Aufgabe, beispielsweise eine Rechenaufgabe, dann vermindert sich die Aktivität des DMN. Die Funktion dieses Netzwerkes war lange unbekannt, gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass es nicht einfach nur für Tagträume verantwortlich ist, sondern auch wichtige Aufgaben im planerischen und assoziativen Denken, in Lernprozessen, bei sozialen Interaktionen und bei Empfindungen wie z.B. Empathie übernimmt (Bar et al. [2007], Kveraga et al. [2011]). Einige Studien, (Goldman et al. [2002], Chang et al. [2013], Laufs [2008]) legen einen Zusammenhang zwischen spontaner EEG-Aktivität und DMN nahe. So zeigten Chang et al. (Chang et al. [2013]), dass das EEG-Alphabandmuster, welches ebenfalls am wachen und entspannten Probanden mit geschlossenen Augen aufgezeichnet wird, von der Aktivität des DMN beeinflusst wird.

Aktuell wird die Unterteilung des DMN in eine mediale und eine laterale Komponente diskutiert. Bestandteil beider Systeme ist der Präcuneus und der posteriore cinguläre Kortex. Das dorsomediale präfrontale Subsystem umfasst den dorsalen präfrontalen Kortex, den temporoparietalen Übergang, den lateralen temporalen Kortex und dem Temporalpol. In diesem Teil des DMN werden der eigene mentale Status oder das Hineinversetzen in andere Personen sowie assoziatives Denken bearbeitet. Der zweite Teil des DMN ist das mediotemporale Subsystem. Dieses umfasst den medialen präfrontalen Kortex, inferioren Parietalkortex, den retrosplenialen Kortex, den parahippocampalen Kortex und die Hippocampusformation. Diesem Teil des DMN werden insbesondere Aufgaben während des episodischen Denkens unterstellt (Grodde and Beckmann [2014]). Zusammen stellen diese Systeme einen wesentlichen Teil des menschlichen Bewusstseins dar und sind somit als DMN ein essentielles Funktionselement des Gehirns, welches auch bei schweren hirnorganischen Erkrankungen aufrecht erhalten werden muss. Diese Plastizität bei Patienten mit ALS darzustellen ist Gegenstand dieser Arbeit.

Veränderungen in der Konnektivität des DMN durch diverse neurologische oder psychiatrische Erkrankungen wurden in den letzten zehn Jahren immer eingehender untersucht. So analysierten Greicius et al. (Greicius et al. [2004]) als eine der ersten klinischen Anwendungen die Eignung des DMN als Marker für Alzheimersche Demenz und wiesen dabei eine verminderte Konnektivität des DMN in der Patientengruppe nach. Sehr interessant sind auch Studien, die an Patienten mit autistischen Syndromen vorgenommen wurden. Washington et al. (Washington et al. [2013]) zufolge, bildet sich das DMN bei normal entwickelten Kindern deutlich stärker aus, als bei Kindern des autistischen Spektrums.

2.8.2 Weitere Restingstate Networks

Die weiteren RSN unterscheiden sich von Default-Mode-Network hinsichtlich ihres Aktivitätsmusters während der Durchführung gerichteter Aufgaben. Diese sind eher als eine Art „Standby-Modus“ für gerichtete Zwecke aufzufassen. So hat zum Beispiel das motorische System, als Bestandteil des sensomotorischen Netzwerkes, eine messbare Ruheaktivität! Im Gegensatz zum DMN wird diese jedoch bei zielgerichteten motorischen Anstrengungen verstärkt.

Während sich vielfältige Arbeiten mit dem DMN beschäftigen, sind die weiteren Netzwerke kaum Gegenstand der Forschung und nur in wenigen Arbeiten analysiert.

Es können regelhaft folgende Netzwerke abgegrenzt werden: ein mediales und ein laterales visuelles Netzwerk, ein auditorisches Netzwerk, ein sensomotorisches Netzwerk, ein frontales Netzwerk sowie rechts und links laterale Netzwerke.

2.8.2.1 Sensomotorisches Netzwerk Dieses, im Zusammenhang mit ALS sehr interessante Netzwerk, umfasst den Gyrus prae- und postcentralis sowie supplementmotorische Areale. Es erstreckt sich beidseitig von der sylvischen Fissur bis zum Interhemisphärenspalt. Diesem Netzwerk werden insbesondere Aufgaben bei motorischen Handlungsabläufen zugeschrieben. Die aufgezeichnete Aktivität ist am ehesten als Stand-by-Modus zu interpretieren, welche sich bei motorischen Aufgaben verstärkt.

2.8.2.2 Frontales Netzwerk Dieses Netzwerk beinhaltet den oberen und mittleren präfrontalen Kortex, das anteriore Cingulum mit seinen angrenzenden Arealen und Anteile des ventralen und lateralen präfrontalen Kortex. Auch werden diesem subkortikale Anteile im Thalamus zugeschrieben. Man nimmt an, dass die Funktion dieses Netzwerkes in der exekutiven Kontrolle liegt.

2.8.2.3 Visuelle Netzwerke, bestehend aus medialen visuellen Kortex und lateralen visuellen Kortex Meist lassen sich beide Netzwerke getrennt als mediales und laterales visuelles Netzwerk darstellen, auch findet man die Beschreibung als posteriores Netzwerk (Mohammadi et al. [2009b]). Das mediale visuelle Netzwerk entspricht dabei dem primären visuellen Kortex und beinhaltet beidseitig den Sulcus calcarinus sowie mediale extrastriale Areale wie den Gyrus linguli. Auch wird eine Aktivität im inferioren Anteil des Precuneus und im Corpus geniculatum laterale des Thalamus diesem Netzwerk zugeordnet. Zum lateralen visuellen Netzwerk werden der Okzipitalpol, der okzipito-temporale Übergang und sekundäre Anteile des visuellen Kortex gezählt (Beckmann et al. [2005a]).

3 Ziele der Arbeit

Das Verhalten von Restingstate Networks bei ALS ist mit den wenigen publizierten Arbeiten bisher nicht ausreichend charakterisiert. Zum einen besaßen diese Arbeiten einen geringen Umfang an Patienten und Kontrollen, zum anderen waren die erzielten Ergebnisse, eventuell wegen der zur Datenverarbeitung verwendeten Software, nicht zufriedenstellend. Die vorliegende Arbeit soll zeigen, wie sich Restingstate Networks bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose im Vergleich zu gesunden Kontrollen verhalten. Insbesondere sollen Unterschiede im Patientenkollektiv, unterteilt nach dem Subtyp der ALS aufgezeigt werden.

Zielsetzung ist es, einen Einblick in pathophysiologische Prozesse der ALS zu bekommen und das Anpassungsvermögen des erkrankten Gehirns bildlich darzustellen. Es sollen Aussagen über die Ausdehnung vorrangig des Default Mode Network und des sensomotorischen Netzwerkes getroffen werden.

Die vorliegende Arbeit diskutiert die folgenden Fragen:

1. Bilden sich Restingstate Networks bei an ALS erkrankten Patienten prinzipiell in ähnlicher Weise aus, wie dies bei gesunden Probanden geschieht?
2. Welche Bereiche werden für die Kompensation des Verlustes an neuronaler Kapazität in den Ursprungsbereichen der RSN genutzt?
3. Sind der Kompensationsmechanismus und dessen Erfolg abhängig vom Krankheitsstadium der ALS?
4. Lässt sich eine veränderte Ausprägung der RSN bei verschiedenen Subgruppen der ALS-Patienten, unterteilt nach vorrangig betroffener Körperregion, darstellen?

4 *Material und Methoden*

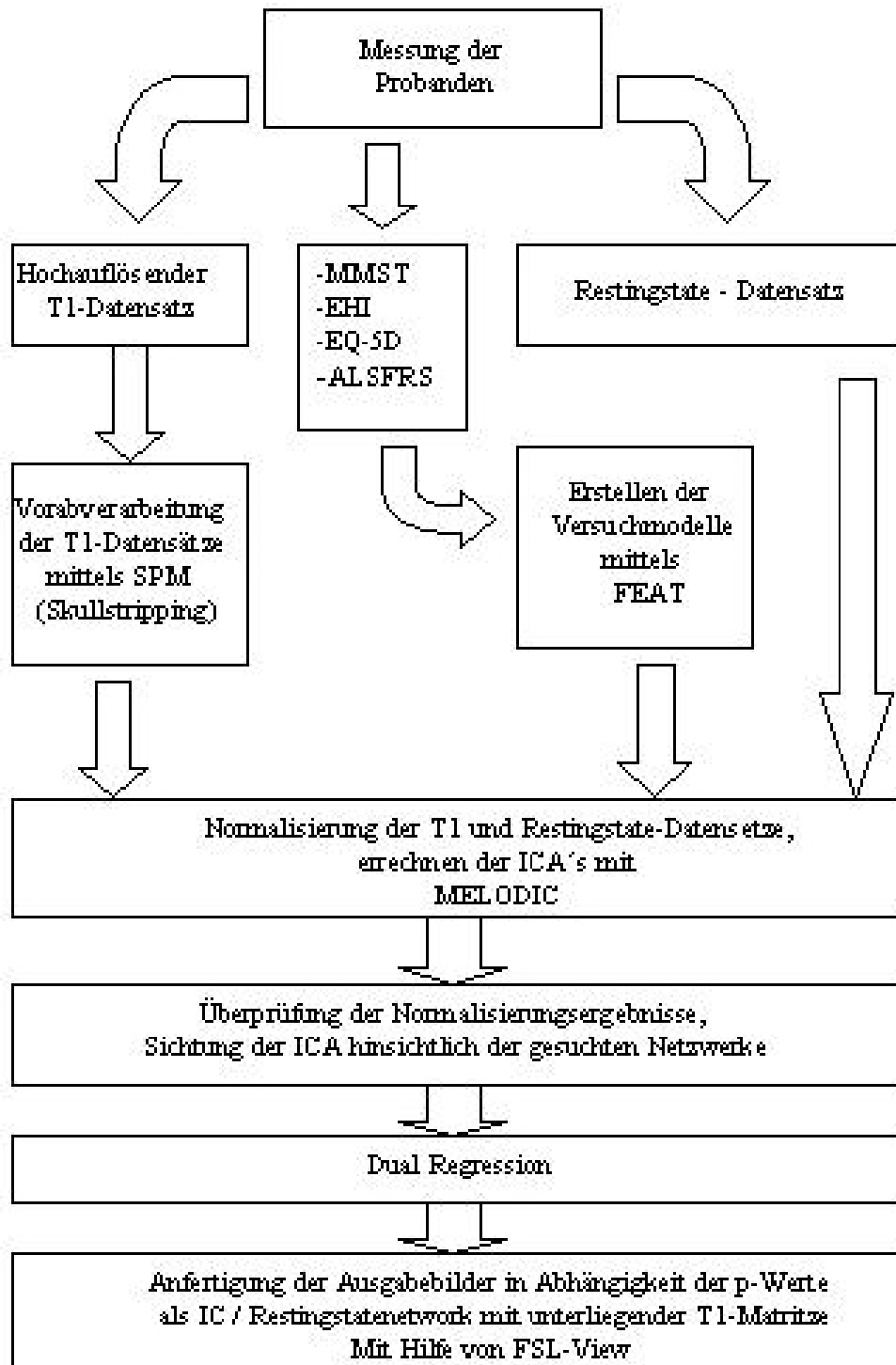


Abbildung 6: Die Abbildung gibt einen Überblick über den Gesamtprozess, der zum Erstellen der RSN-Analyse notwendig ist. Begonnen bei der Erfassung klinischer Daten und der Messung der Probanden (T1, restingstate f-MRT), über die verwendeten Programme der Datenverarbeitung, bis hin zur Ausgabe der fertigen Bilder.

4.1 Datenaquisition

Die Sammlung der Daten für die vorliegende Studie erfolgte im Rahmen eines Gesamtprojektes mit dem Ziel die MRT-Bildgebung bei Motorneuronenerkrankungen zu verbessern und die Pathophysiologie dieser Erkrankungsgruppe besser darzustellen. Hierzu finden seit März 2009 MRT-Untersuchungen an freiwilligen, gesunden Kontrollprobanden und an Patienten mit Motorneuronenerkrankungen statt. Durchgeführt werden diese Untersuchungen an der Hans-Berger-Klinik für Neurologie Jena.

4.1.1 Probandenauswahl und Aufklärung

Alle Studienteilnehmer, sowohl gesunde Kontrollprobanden als auch Patienten, nahmen freiwillig an den Untersuchungen teil. Jeder Teilnehmer wurde ausführlich schriftlich und im persönlichen Gespräch über die Ziele der Studie, mögliche Risiken der Untersuchung und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt. Weiter wurden alle potenziellen Probanden, insbesondere die Patienten, darauf hingewiesen, dass jederzeit die Möglichkeit zum Rückzug der Einverständniserklärung besteht und dies ohne persönliche Folgen oder Folgen für die weitere Behandlung bleibt. Alle Probanden wurden über die theoretische Möglichkeit informiert, dass bei ihnen im Rahmen der Untersuchung Zufallsbefunde zu Tage treten können. Es wurde schriftlich über die Verfahrensweise mit solchen Informationen aufgeklärt (Etikvotum EK-3619-11/12, Siehe auch Abbildungen 70, 71).

4.1.1.1 Patientenauswahl Eingeschlossen wurden Patienten der Klinik für Neurologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, welche sich mit einer klinisch gesicherten oder wahrscheinlichen ALS (siehe El Escorial Kriterien) in stationärer oder ambulanter Behandlung befanden. Eine Einschätzung der Diagnose und des Schweregrades erfolgte anhand der üblichen klinischen Parameter, folglich dem Verlauf der Symptomatik, elektrophysiologischer Untersuchungen, Ausschluss anderer die Symptomatik der Patienten erklärender Krankheitsursachen sowie durch Verlaufskontrolle mittels des ALSFRS-r Scores.

Ein Ausschlusskriterium für Patienten war ein Schweregrad der Erkrankung, der eine einstündige MRT-Untersuchung nicht zulässt. Insbesondere traf dies für Patienten mit schwer ausgeprägter bulbärer oder thorakaler Symptomatik zu, welche auf Grund ihrer Schluckstörungen und der häufig vorliegenden respiratorischen Beeinträchtigung nicht ausreichend lange flach liegen konnten. Des Weiteren erfolgte ein Patientenausschluss bei schweren Formen begleitend vorliegender Demenz, evaluiert durch den Mini-Mental Status Test

(im Folgenden MMST) und den Frontal Assessment Battary Test (im Folgenden FAB). Ebenfalls waren Patienten von der Studienteilnahme ausgeschlossen, bei welchen sich anamnestisch schwerwiegende, hirnnorganisch konsumierende Erkrankungen, wie zum Beispiel schlecht eingestellte Hypertonie, schwerer langjähriger Diabetes mellitus oder stattgehabter Apoplex, feststellen ließen. Tabelle 3 und Tabelle 5 geben einen Überblick über die eingeschlossenen Patienten und Abbildung 7 zeigt graphisch den Krankheitsverlauf der Patienten anhand des Verlaufs des ALSFRS-r in einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr vor und nach der Messung der Restingstate-Daten.

4.1.1.2 Kontrollauswahl Die Auswahl der Kontrollen richtete sich im Wesentlichen am Krankengut der Patienten aus. So wurden vorrangig Kontrollprobanden zwischen dem 50. und dem 80. Lebensjahr eingeschlossen.

Ausschlusskriterien waren auch hier potentiell hirnnorganisch konsumierende Erkrankungen, wie oben beschrieben. Eine Übersicht über die eingeschlossenen Kontrollen gibt Tabelle 6.

Nummer	Alter	Geschlecht	Händigkeit	MMST	FAB
1	67,4	m	R	29	18
2	72,3	f	L	30	17
3	69,0	f	R	24	13
4	74,0	f	R	30	18
5	51,9	f	R	30	k.A.
6	55,1	m	R	30	k.A.
7	63,1	f	R	29	18
8	71,3	f	R	30	18
9	74,3	f	R	29	18
10	66,6	m	R	30	17
11	47,8	f	R	28	18
12	70,8	m	R	30	16
13	43,8	m	R	30	18
14	61,2	f	R	30	18
15	73,0	m	R	29	18
16	63,1	m	R	27	15
17	58,3	m	L	29	18
18	66,3	f	R	30	18
19	40,0	m	R	29	18
20	48,5	f	R	30	k.A.
21	65,3	m	R	28	16
22	62,2	f	R	28	18
23	63,1	m	R	29	15
24	68,2	m	R	30	k.A.
25	46,3	m	R	29	18
26	78,8	f	R	30	18
27	43,4	m	R	30	18
28	31,8	m	R	26	18
29	69,9	m	L	30	18
30	73,4	m	R	27	17
31	56,8	f	R	25	18
32	58,9	m	R	29	17
33	72,7	f	R	30	17
34	70,5	f	R	22	16
35	41,5	m	R	29	17
36	59,8	m	R	30	17
37	66,1	f	R	28	k.A.
38	58,3	m	R	27	17
39	65,3	f	R	30	18
40	76,9	m	R	30	18

Tabelle 3: Die Tabelle gibt eine Übersicht über alle eingeschlossenen Patienten. MMST (Minimental Status Examination Test), FAB (Frontal Assesment Battary).

Nummer	ALSFRS-r total	ALSFRS-r obere Extremität	ALSFRS-r untere Extremität	ALSFRS-r bulbär	ALSFRS-r thorakal	führende Symptoma- tik
1	44	10	12	10	12	bulbär
2	35	11	7	7	10	bulbär
3	33	9	10	3	11	bulbär
4	36	7	10	8	11	bulbär
5	47	12	12	11	12	bulbär
6	43	12	12	8	11	bulbär
7	42	10	12	9	11	bulbär
8	35	10	10	3	12	bulbär
9	37	10	9	6	12	bulbär
10	26	4	8	3	11	bulbär
11	45	12	12	9	12	bulbär
12	38	10	10	6	12	bulbär
13	45	10	12	11	12	bulbär
14	45	9	12	12	12	obere Extr.
15	34	5	7	10	12	obere Extr.
16	42	9	11	10	12	obere Extr.
17	47	12	12	11	12	obere Extr.
18	42	8	10	12	12	obere Extr.
19	41	9	9	11	12	obere Extr.
20	31	4	5	10	12	obere Extr.
21	45	9	12	12	12	obere Extr.
22	27	4	6	8	9	obere Extr.
23	40	9	8	11	12	obere Extr.
24	34	1	9	12	12	obere Extr.
25	46	10	12	12	12	obere Extr.
26	41	9	11	9	12	obere Extr.
27	40	9	10	10	11	obere Extr.
28	44	10	10	12	12	untere Extr.
29	33	7	5	9	12	untere Extr.
30	36	9	6	10	11	untere Extr.
31	35	9	2	12	12	untere Extr.
32	44	12	8	12	12	untere Extr.
33	30	6	2	12	10	untere Extr.
34	31	6	4	12	9	untere Extr.
35	44	12	8	12	12	untere Extr.
36	38	9	5	12	12	untere Extr.
37	31	5	2	12	12	untere Extr.
38	45	10	11	12	12	untere Extr.
39	37	8	6	11	12	untere Extr.
40	26	5	3	12	6	untere Extr.

Tabelle 5: Patienten aufgelistet nach ALSFRS-r unterteilt in Gesamtpunktzahl und Subscores für obere Extremitäten, untere Extremitäten, bulbäre Symptome und thorakale Symptome, die Nummerierung entspricht der Tabelle 1. In der letzten Spalte ist die Zuteilung zu den Subgruppen abgebildet.

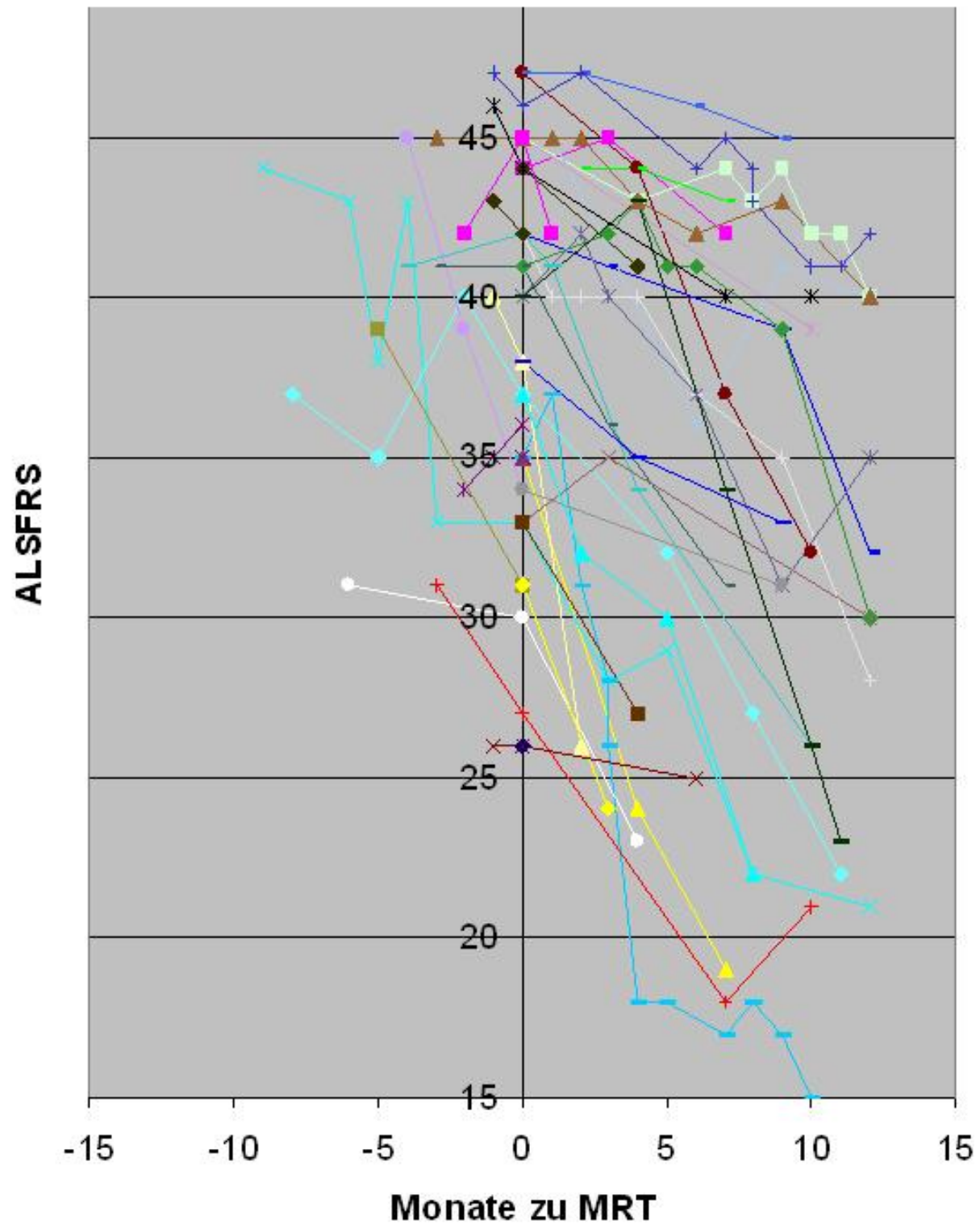


Abbildung 7: Verlauf ALSFRS-r im Beobachtungszeitraum von einem Jahr vor und nach der Erhebung der Restingstate-Daten

Nummer	Alter	Geschlecht	Händigkeit	MMST	FAB
1	46,6	f	R	30	18
2	51,5	m	R	29	17
3	53,7	f	R	29	17
4	57,8	m	R	30	18
5	53,2	m	R	30	18
6	59,0	m	R	29	18
7	24,5	f	R	30	18
8	67,5	m	R	30	15
9	49,3	f	R	29	18
10	52,0	f	R	30	18
11	62,8	m	R	30	18
12	54,1	m	R	29	17
13	54,8	m	R	30	18
14	23,2	f	R	30	18
15	69,5	m	R	29	18
16	57,8	m	R	30	18
17	74,1	f	R	29	18
18	77,6	m	R	29	17
19	44,6	f	R	30	17
20	58,5	f	R	28	17
21	50,1	m	R	29	17
22	63,1	f	R	30	18
23	57,8	f	R	30	17
24	82,9	m	R	27	18
25	51,3	m	R	30	18
26	58,4	f	R	28	17
27	60,4	m	R	29	18
28	50,4	m	L	30	17
29	59,3	m	R	30	17
30	51,3	f	L	30	17
31	50,1	m	R	29	17
32	63,1	f	R	30	18
33	57,8	f	R	30	17
34	82,9	m	R	27	18
35	73,3	m	R	29	18
36	54,8	f	R	29	18
37	64,8	m	R	29	18
38	61,6	f	R	30	18
39	63,5	f	R	30	18
40	61,6	f	R	30	18

Tabelle 6: Übersicht über alle eingeschlossenen Kontrollen

4.1.2 Untersuchungsablauf

Alle Untersuchungen im Rahmen dieser Studie wurden in der Abteilung für Radiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena am Standort Jena-Lobeda durchgeführt. Zur Verwendung kam ein 1,5 Tesla MRT-Gerät des Herstellers Siemens (Siemens Magnetom Avanto syngo MR B15). Um systematische Fehler auszuschließen, wurde immer dasselbe Gerät verwendet.

Die Erhebung der klinischen Scores erfolgte, wenn möglich, am Tag der Untersuchung. Ermittelt wurden von den gesunden Kontrollen der Frontal Assessment Battery Test (FAB), der Mini Mental Status Examination Test (MMST), der EuroQol EQ 5D und der Edinburgh Handedness Inventory (EHI). Von den Patienten mit Motorneuronenerkrankung wurde zusätzlich der SF-36 Fragebogen zur gesundheitsabhängigen Lebensqualität und der ALSFRS-r erhoben.

Um Bewegungsartefakte bestmöglich zu vermeiden, erfolgte vor Beginn der eigentlichen Messung eine bequeme Lagerung des Probanden, die Lagerung des Kopfes wurde durch ein Vakuumkissen unterstützt.

Im Gesamtumfang hatte das Untersuchungsprotokoll eine Dauer von etwa einer Stunde und umfasste neben den für die vorliegende Arbeit verwendeten T1 und Resting-State f-MRT Aufnahmen einige weitere MRT-Sequenzen, welche in anderen Arbeiten berücksichtigt werden.

4.1.3 Klinische Scores

Die Einschätzung des Probandenkollektives hinsichtlich kognitiver Leistungsfähigkeit, frontotemporaler Demenz, fortschreiten und Subtyp der ALS, Händigkeit der Probanden erfolgte anhand von klinischen Scores, die im Folgenden kurz beschrieben werden.

Im Rahmen des übergeordneten Studienprojektes erfolgte weiter die Erhebung des SF-36 (Short-Form 36) und des EQ-5D, beides Scores zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, welche aber in die vorliegende Arbeit nicht eingeflossen sind und deshalb nicht weiter beschrieben werden.

4.1.3.1 Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised (ALSFRS-r) Für die Einschätzung des Schweregrades, des Verlaufs und der Verlaufsform der ALS ist es notwendig, speziell hierfür entwickelte Scores zu verwenden. Als solcher hat sich seit Ende der neunziger Jahre der ALSFRS-r etabliert. Dieser Fragebogen wurde im Rahmen der ALS-CNTF Treatment Study, einer multizentralen Studie zur Behandlung an ALS-Erkrankter mit sogenanntem human ciliary neurotrophic factor (CNTF), entwickelt

(ACTS-Group [1996], CNTS-Group [1996], Cedarbaum and Stambler [1997], Stambler et al. [1998]). Der erstmals als ALSFRS angewandte Fragebogen der CNTF-Studie wurde 1999 von Cedarbaum et al. in einer überarbeiteten Form als ALSFRS-r publiziert, welcher um Items zur respiratorischen Situation des Patienten ergänzt wurde (Cedarbaum et al. [1999]). Eine deutsche Übersetzung dieser Variante kam in der vorliegenden Studie zur Anwendung (Abbildung 64).

Der ALSFRS-r umfasst zwölf Fragen an den Patienten bzw. an dessen Behandler, welche neben dem Gesamtscore (maximal 48 Punkte) in vier Subscores für bulbäre Symptomatik, die Symptome der oberen Extremität, Symptome der unteren Extremität und für Atmung bzw. thorakale Symptomatik eingeteilt werden können. Die Unterteilung in Subscores ermöglicht es, die Patienten in Gruppen je nach führender Symptomausprägung einzuteilen.

4.1.3.2 Edinburgh Handedness Inventory (EHI) Der EHI dient dazu, die Händigkeit des Probanden möglichst objektiv zu evaluieren. Die Auswirkung der Händigkeit auf die Ausbildung der RSN ist schwer abzuschätzen und sicherlich nicht abschließend untersucht, jedoch soll zumindest die Vergleichbarkeit der Versuchsgruppen gewährleistet sein.

Der EHI (Oldfield [1971]) trifft eine Auswahl von zehn Items, welche geschlechts- und kulturunabhängig versuchen, sich der natürlichen Händigkeit des Probanden anzunähern. Abbildung 63 zeigt den verwendeten Fragebogen.

4.1.3.3 Frontal Assessment Battery Da bei ALS-Patienten in 2-5 % der Fälle (Flöel et al. [2002]) zusätzlich eine frontotemporale Demenz vorliegt, ist es notwendig mittels eines spezifischeren Messinstrumentes, als es zum Beispiel der MMST bietet, die Patienten mit dieser speziellen Demenzform zu erkennen. Dieses Messinstrument steht mit dem Frontal Assessment Battery Test (im Folgenden FAB, siehe Abbildung 65 und 66) zur Verfügung. Der FAB wurde 2000 von Dobois et al. (Dubois et al. [2000]) entwickelt und stellt eine einfache und schnelle Möglichkeit dar, Patienten mit Schädigungen des Frontallappens einzuschätzen. Er nutzt dazu die Qualitäten Begriffsbildung, mentale Flexibilität, motorische Programmierung, Störempfindlichkeit, inhibitorische Kontrolle und Umweltautonomie. Die Validität des Fragebogens wurde später von Cunha et al. (Cunha et al. [2010]) bestätigt.

4.1.3.4 Mini-Mental Status Examination Der Mini Mental Status Examination Test (im Folgenden MMST genannt, siehe Abbildung 67 bis Abbildung 69) ist einer der etabliertesten Demenzteste im klinischen Alltag. Auf Grund des im Mittel bereits fortgeschrittenen Alters der Patienten, und damit auch der Kontrollen, ist die Wahrscheinlichkeit

in der gesamten Versuchsgruppe Probanden mit demenziellen Syndromen anzutreffen recht hoch. Um eine Verfälschung der Untersuchungsergebnisse durch eine bei den Studienteilnehmern zufällig begleitend vorliegende Demenz auszuschliessen, wurden alle Versuchspersonen dem MMST unterzogen. Mit dem 1975 von Folstein et al. (Folstein et al. [1975]) entworfenen Test ist es möglich anhand von 30 Items die kognitive Leistungsfähigkeit und grob den Schweregrad einer eventuell vorliegenden Demenz einzuschätzen. Es werden insgesamt 30 Punkte für Aufgaben in den Bereichen zeitliche und örtliche Orientierung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Flexibilität, Sprache und Befolgen von Anweisungen vergeben. Zudem soll der Proband einen Satz ablesen und die darin enthaltene Anweisung ausführen und etwas vom Untersucher Vorgesagtes niederschreiben sowie Figuren nachzeichnen. Werte von 28 bis 30 Punkten gelten als normal, Werte von 23 bis 27 Punkten weisen auf leichte Beeinträchtigungen, aber noch nicht sicher auf eine Demenz hin. Erst unterhalb einer Punktzahl von 23 Punkten (manche Autoren auch unter 24 Punkten) werden verschiedene Schweregrade der Demenz unterschieden (DEGAM [2008]).

4.1.4 Einteilung der Subgruppen

Neben der Hauptgruppenanalyse von 40 gesunden Kontrollprobanden versus 40 Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose erfolgten diverse Analysen von Subgruppen aus dieser Gesamtkohorte.

Um die Validität der Methode zu überprüfen und eventuelle Fehler aufgrund unterschiedlicher Alters- und Geschlechtsverteilung besser einschätzen und diskutieren zu können, erfolgte zunächst die Unterteilung der Kontrollgruppe nach Alters- und Geschlechtsverteilung sowie eine randomisierte Analyse.

Die Unterteilung der Patientengruppe richtete sich maßgeblich nach den Subscores des ALSFRS-r aus, wobei bei der Einteilung der Gruppen die führende Symptomatik zum Zeitpunkt der Messung und in strittigen Fällen das Erstsymptom gewertet wurde.

Die im Einzelnen durchgeführten Gruppenvergleiche sind im Anhang unter 8.3.1 kurz tabellarisch aufgeführt.

Zunächst erfolgte die Analyse der Gruppe der gesunden Kontrollen. Dies hat das Ziel, eventuell auftretende Gruppenunterschiede hinsichtlich einer ungleichen Altersverteilung und einer ungleichen Geschlechterverteilung einschätzen zu können. Um dies zu erreichen wurde die Gruppe der 40 Kontrollen jeweils in zwei Untergruppen nach Alter und Geschlecht aufgeteilt. Eine dritte Analyse innerhalb der Kontrollgruppe sollte als Validitätskontrolle der angewandten Analysemethode erfolgen, dafür wurde die Kontrollgruppe randomisiert in Hälften aufgeteilt und diese miteinander verglichen. Somit ergaben sich folgende Vergleiche innerhalb der Gruppe der gesunden Kontrollen:

- **Kontrollen stratifiziert in zwei Gruppen nach Geschlechtern**
- **Kontrollen stratifiziert in zwei Gruppen nach Alter**
- **Kontrollen randomisiert in zwei Gruppen**

Im nächsten Schritt erfolgte der Vergleich aller Patienten gegen alle Kontrollen, ohne eine weitere Aufschlüsselung in Subgruppen. Dieser Vergleich soll die Veränderungen der RSN bei ALS insgesamt demonstrieren.

- ***Vergleich aller 40 eingeschlossenen ALS-Patienten gegen 40 gesunde Kontrollen***

Die Gesamtkohorte der untersuchten 40 Patienten wurde anhand des ALSFRS-r wiederum in zwei Subgruppen nach Krankheitsschwere zum Messungszeitpunkt unterteilt, somit resultieren zwei Gruppen von Betroffenen mit jeweils 20 Patienten (Halbierung der Gesamtkohorte). Dies hatte das Ziel, die durch die ALS hervorgerufenen Veränderungen der

RSN im Verlauf der Erkrankung darzustellen. Notwendig wird diese Art der Unterteilung, da Längsschnittuntersuchungen am gegebenen Patientengut aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung kaum möglich sind. Es wurden die folgenden Analysen durchgeführt:

- **Kontrollen im Vergleich mit nach ALSFRS-r stratifizierten leicht betroffenen Patienten**
- **Kontrollen im Vergleich mit nach ALSFRS-r stratifizierten schwer betroffenen Patienten**
- **Unterteilt nach ALSFRS-r, geringergradig betroffene Patienten gegen höhergradig betroffene Patienten**

Weiter sollte untersucht werden, ob sich die RSN bei ALS abhängig vom Subtyp der Erkrankung unterteilt nach vorrangig betroffener Körperregion verhalten. Demnach erfolgte die Einteilung der Patientenkohorte in die Gruppen bulbär führend, obere Extremität führend, untere Extremität führend und Extremitäten (obere+untere) gesamt führend. Es ergaben sich somit folgende Analysen:

- **Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit vorrangiger Symptomatik der oberen Extremitäten**
- **Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender Symptomatik der unteren Extremitäten**
- **Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten**
- **Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender bulbärer Symptomatik**
- **Vergleich Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten gegen Patienten mit führender bulbärer Symptomatik**

4.2 Datenverarbeitung

Die Auswertung der f-MRT-Daten erfolgte in einem mehrstufigen Prozess mittels des frei zugänglichen FSL-Softwarepaketes (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/index.html>). FSL wurde zum einen deshalb ausgewählt, da es die Möglichkeit bietet T1-Daten der Probanden, welche im selben Untersuchungsgang oder zeitlich versetzt gewonnen wurden, zur Registrierung der f-MRT-Daten in den Standardraum zu Hilfe zu nehmen. Zum anderen wertet FSL Restingstate-Daten mit einem Independent Component Analysis Verfahren aus. Da das Verhalten und die Ausprägung der RSN als noch nicht vorhersagbar eingestuft werden muss, ist der ICA-basierte Analyseansatz der weniger voreingenommene und somit der wahrscheinlich günstigere.

Im Einzelnen waren für die Auswertung der Restingstate-Daten folgende Schritte notwendig:

- das sogenannte Skull-stripping des hochauflösenden T1-Datensatzes mittels SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>) und
- das Erstellen der zum Gruppenvergleich notwendigen Kontrast-Matrize unter FEAT (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/feat5/index.html>)
- die Registrierung der funktionellen MRT-Datensätze in den Standardraum und Ermitteln der Independent-Components der Gesamtkohorte unter Melodic (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/melodic/index.html>)
- das Erstellen des Gruppenvergleiches mit Hilfe der Dual-Regression Software (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/dualreg/>)
- Anfertigen der Bilder des Gruppenvergleiches mit Hilfe von FSL View (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslview/>)

4.2.1 Systemanforderungen

Die Verwendung von FSL setzt, insbesondere für die Registrierung der T1- und f-MRT-Daten in den MNI-Standardraum, sehr hohe Ansprüche an die Rechenleistung der benutzten Hardware voraus. So sind neben einem 64 Bit Prozessor mindestens 32 GB RAM erforderlich, um diese sehr langwierigen Rechnungen stabil durchführen zu können (Rechendauer unter den gegebenen Bedingungen etwa 8-16 Wochen pro Vergleich). Zudem multipliziert sich das Gesamtdatenvolumen durch die notwendigen Zwischenschritte, weshalb für Rechnungen im durchgeführten Umfang 500 GB Festplattenspeicher zur Verfügung stehen sollten.

Die Berechnungen für die vorliegende Arbeit wurden im Biomagnetischen Zentrum der Universitätsklinik für Neurologie in Jena durchgeführt.

4.2.2 Skull-stripping

Für die korrekte Registrierung der f-MRT-Daten auf das MNI-Standardtemplate ist die vorherige Registrierung der f-MRT-Datensätze auf die zugehörigen hochauflösenden T1-Bilder notwendig. FSL MELODIC (siehe 4.2.4) benötigt hierzu den kompletten T1-Datensatz, mit allen das Hirn umgebenden Strukturen sowie einen Datensatz, in welchem die das Hirn umgebenden Gewebe so gut wie möglich extrahiert wurden (sogenanntes Skull-stripping). Ein hierfür geeignetes Tool bietet die FSL-Software mit BET (Brain Extraction Tool), welches mittels automatisierter Algorithmen die Gewebe wie Haut, Schädel, Hirnhäute und Gefäße in den Bildern erkennt und entfernt. Aufgrund der hohen individuellen Unterschiede hinsichtlich der Anatomie und der aufgenommenen Kontraste der T1-Bilder, ist es notwendig, die Justierungen für jeden der T1-Datensätze neu anzupassen und die Ergebnisse sorgsam zu kontrollieren.

Die Vorverarbeitung der T1-Daten mit Hilfe von BET führte, trotz erheblichen Aufwandes, im Falle dieser Studie nicht konstant zum gewünschten Ergebnis, so dass nach einer Alternative gesucht werden musste. Diese fand sich mit der von Christian Gaser (Structural Brain Mapping Group, Klinik für Psychiatrie der Universität Jena) zur Verfügung gestellten VBM Toolbox für SPM 8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>). VBM steht für Voxel Based Morphometrie und beschreibt ein Verfahren zur strukturellen Analyse von T1-Daten (Ashburner and Friston [2000], Good et al. [2001], Muehlau et al. [2006], Muehlau et al. [2007], Grosskreutz et al. [2006]). SPM 8 (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) ist ein hierfür verwendetes Programm (wie unter 2.6.4.1.1 näher erläutert). Die damit vorverarbeiteten T1-Bilder waren deutlich besser für die weitere Verwendung geeignet und ermöglichten schließlich eine sehr zuverlässige Registrierung der zugehörigen f-MRT-Datensätze in den Standardraum.

Die Gaser-Toolbox zerlegt - anhand des Histogramms (Helligkeitsverlauf) und einem als bekannt angenommenen Vorwissen über die Verteilung der einzelnen Gewebe - die T1-gewichteten Bilder in verschiedene Gewebeklassen, folglich in graue Substanz, weiße Substanz, Liquor, Knochen, extrazerebrales Gewebe. Dies ist Teil der VBM-Preprozessierung. Mit Hilfe dieser Unterteilung in Kompartimente kann nun das skull-stripping durchgeführt werden. Da die Toolbox die T1-Bilder bereits auf das MNI-Template koregistriert und verzerrt (warping), dieser Schritt aber für die Weiterverarbeitung in MELODIC (siehe 4.2.4) integriert ist, wurde das warping durch die Anwendung eines inversen warplings rückgängig gemacht, um skull-gestrippte T1-Bilder der jeweiligen Probanden zur Koregistrierung für

die f-MRT-Daten zu erhalten.

4.2.3 Erstellen der Modelle für die Gruppenvergleiche

Zum Anfertigen von Gruppenvergleichen bietet FSL die Möglichkeit, unter dem Unterprogramm FEAT

(FMRI Expert Analysis Tool, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FEAT>) mittels des sogenannten General linear Model, GLM, Modelle für statistische Vergleiche anzufertigen.

4.2.4 Registrierung der f-MRT-Daten in den Standardraum (Normalisierung) und Ermittlung der Independent Components mit Hilfe von Melodic

Der zentrale Schritt der Datenverarbeitung erfolgt nun mit Hilfe von MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/MELODIC>). Dieser Programmteil gliedert sich hauptsächlich in zwei Schritte. Zuerst erfolgt die Registrierung der f-MRT-Daten in einen standardisierten Raum als Grundlage der Vergleichbarkeit der verschiedenen Gehirne. Im zweiten Schritt werden die Independent Components ermittelt.

4.2.4.1 Registrierung der f-MRT-Daten in den Standardraum Die hohe interindividuelle Variabilität des menschlichen Gehirns bedingt die Notwendigkeit, diese auf ein Standardgehirn zu registrieren, um die Vergleichbarkeit einzelner Gehirne herzustellen. Grundlage für diesen, auch als räumliche Normalisierung bezeichneten Arbeitsschritt ist das Koordinatensystem, wie es im Atlas von Talairach und Tournoux beschrieben wird. Dieser verwendet, als anatomisch relativ konstante Referenzpunkte, die vordere und die hintere Kommissur. Eine Verbindungslinie dieser beiden Punkte bildet nach Drehung in die Horizontale die y-Achse eines Koordinatensystems. Die z-Achse verläuft senkrecht im Interhemisphärenspalt und schneidet die y-Achse in der vorderen Kommissur, womit diese als Nullpunkt und folglich die x-Achse als Senkrechte zu beiden resultiert (Brett et al. [2002]). Auf Grundlage dieses Koordinatensystems entwickelte das Montreal Neurological Institute (MNI, <http://www.loni.ucla.edu/ICBM/About/>) ein standardisiertes Template, welches die Gehirne von 152 gesunden Kontrollen einschließt. Templates dieser Art sind im FSL-Softwarepaket integriert. Für diese Arbeit wurde das MNI152_T1_2mm genutzt. Die Normalisierung ist ein Prozess, der durch räumliche Verschiebung und Rotation den Koordinaten des einzelnen Gehirns eine Entsprechung im Referenzkoordinatensystem zuordnet (Collins et al. [1994]).

Eine saubere Registrierung der f-MRT-Daten in den Standardraum ist essentiell für die weitere Verwertbarkeit und Vergleichbarkeit dieser Daten. Daher bietet MELODIC die Möglichkeit, zwei hochauflösende T1-Bilddatensätze eines jeden Probanden für die Registrierung der relativ unscharfen f-MRT-Bilder zu Hilfe zu nehmen. Allerdings ist es auch genau dieser Punkt, die nicht lineare Registrierung der f-MRT-Daten, welcher den größten Anteil am benötigten Arbeitsspeicher beansprucht und für die erheblichen Systemanforderungen verantwortlich ist.

Im nächsten Schritt werden die Bilder mit Hilfe eines Gaußschen Kerns geglättet (Smoothing). Dies hat den Hintergrund, dass die Daten eines jeden Voxels durch die Mittelung mit den Voxeln seiner Umgebung eher einer Normalverteilung entsprechen und somit die Validität statistischer Tests steigt.

4.2.4.2 Ermittlung der Independent Components Für die Ermittlung der RSN gibt es, wie oben bereits erwähnt, prinzipiell zwei Möglichkeiten, von denen MELODIC die Independent Component Analysis (ICA) nutzt. Damit ist gemeint, dass unabhängig von anatomischen Vorgaben des Benutzers die gesamte Kohorte der f-MRT-Datensätze hinsichtlich vermeintlicher neuronaler Netzwerke untersucht wird. Im Ergebnis werden nun meist 10 bis 25 vermutete Netzwerke ausgegeben. Es ist dann Aufgabe des Anwenders im Nachhinein zu entscheiden, welche dieser Netzwerke relevant sind und welche Artefakten, zum Beispiel der Pulsation von großen Gefäßen, wie den Sinus cerebrales, entsprechen. Der Vorteil einer vom Untersucher unabhängigen Datenanalyse liegt vor allem darin begründet, dass es keiner Hypothese über das eventuell vermutete Netzwerk bedarf. Vielmehr werden dem Untersucher alle in der Datengrundlage enthaltenen potenziellen Netzwerke präsentiert. MELODIC verwendet für Untersuchungen mit mehreren Probanden die sogenannte Probabilistic Independent Component Analysis (PICA, siehe Beckmann et al., 2005b, www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/techrep/).

4.2.5 Dual Regression

Mit dem Dual Regression Tool (www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/dualreg) bietet FSL ein Werkzeug zum Gruppenvergleich von RSN an. Zum Beispiel verwendeten Filipini et al. (Filippini et al. [2009]) dieses Skript zur Analyse des Default Mode Network bei veränderten Apolipoprotein E4 bei Patienten mit Demenz vom Alzheimer Typ im Vergleich zu gesunden Kontrollen.

Das Dual Regression Skript führt den statistischen Vergleich auf Grundlage der im vorhergehenden Schritt (Probabilistic Independent Component Analysis, MELODIC) ermittelten unabhängigen Komponenten (ICA's - den potenziellen RSN) durch. Dies erfolgt für

jede Komponente, somit für jedes Netzwerk, getrennt. Im ersten Schritt wird ein Satz von Zeitverläufen eines jeden Probanden der Gesamtkohorte für ein jedes Netzwerk erzeugt, welche im zweiten Schritt in einen gemeinsamen 4D-Datensatz übersetzt werden. Erst dieser bietet die Möglichkeit, die einzelnen Probanden, oder vielmehr Gruppen daraus, zu vergleichen (Beckmann et al. [2009]).

Zum Gruppenvergleich beinhaltet das verwendete Dual-Regression Skript das statistische Testverfahren des sogenannten „randomise permutation testing“, (siehe dazu auch Nichols and Holmes [2002]).

4.2.6 FSL View

Mit FSL View (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslview/>) ist es nach den vorangegangenen Schritten möglich, die mit der Dual Regression Software erzeugten Bilddateien auf Schnittbilder eines Standardbildes zu projizieren (zum Beispiel auf das zur Registrierung verwendeten MNI152_T1_2mm Template). Weiter besteht die Option, Schwellenwerte für die angezeigten Voxelcluster zu definieren und somit Bilder mit unterschiedlichen Signifikanzniveaus zu erzeugen

(Siehe dazu: <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Randomise/UserGuide?highlight=%28\bCategoryRandomise\b%29>).

Im Ergebnisteil dargestellt werden allein die „_tfce_corr_p_tstat-Dateien“. „Tfce“ steht hier für Threshold-Free Cluster Enhancement

(<http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/tfce>, Smith and Nichols [2009], Salimi-Khorshidi et al. [2011]), „corr_p“ für nach Family Error korrigierte p-Werte.

Einen im Grunde ähnlichen Ansatz der Datenverarbeitung und Darstellung verwendeten Licata et al. [2013] bei der Untersuchung von RSN unter dem Einfluss von Zolpidem oder Mohammadi et al. [2012] bei der Untersuchung von Patienten mit Schreibkrampf.

5 Ergebnisse

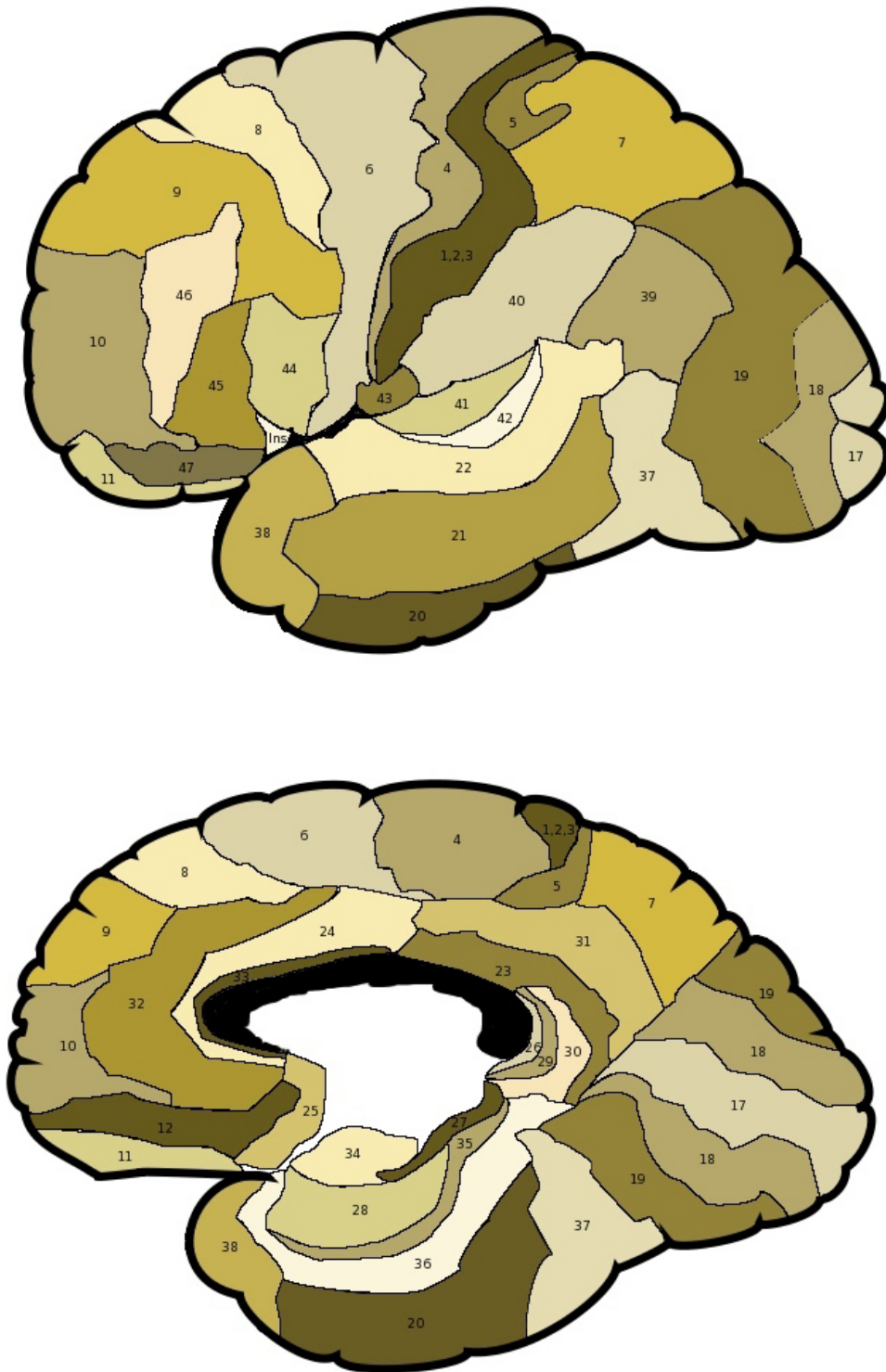


Abbildung 8: Karte Brodmann Areale, aus www.fmriconsulting.com/brodmann/Interact.html

BA	Areal
4	Gyrus praecentralis, primärer Motorkortex
5	oberer Parietallappen, sekundär sensomotorischer Kortex
6	Pre-Motorkortex, Anteile des supplementmotorischen Kortex
7	oberer Parietallappen, sekundär -sensomotorischer Kortex
8	prefrontaler Kortex, Anteile des supplementmotorischen Kortex
9	praefrontaler Kortex
10	praefrontaler Kortex
11	Gyrus rectus
12	rostraler Lobus frontalis
13	Insula
17	primärer visueller Kortex
18	sekundärer visueller Kortex, mittlerer okzipitaler Gyrus
19	sekundärer visueller Kortex, unterer okzipitaler Gyrus
21	mittlerer temporaler Gyrus (multimodal, Sprache)
22	oberer temporaler Gyrus (Teil des Wernicke-Areals)
23	hinteres Cingulum
24	vorderes Cingulum
26	hinteres Cingulum
29	hinteres Cingulum
30	hinteres Cingulum
31	hinteres Cingulum
32	vorderes Cingulum
33	vorderes Cingulum
37	hinterer unterer und mittlerer Gyrus temporalis, Gyrus fusiformis
39	Gyrus angularis, inferiorer Temporallappen (Teil des Wernicke-Areals)
44	unterer Gyrus frontalis (Broca-Areal)
45	unterer Gyrus frontalis (Broca-Areal)
46	praefrontaler Kortex, vorderer mittlerer Gyrus frontalis

Tabelle 7: in den Netzwerken vorkommende Brodmann Areale

5.1 Tabellarische Darstellung der Ergebnisse nach Brodmann-Arealen

Vergleich	sensomotorisches Netzwerk	Default-Mode-Network	frontales Netzwerk	visuelles Netzwerk
8.3.2.1 Kontrollen nach geschlechtern				
männlich > weiblich	7 re.	keine	4 li.	keine
weiblich > männlich	keine	37 li.	keine	keine
8.3.2.2 Kontrollen nach Alter				
jung > alt	keine	keine	nicht ermittelt	keine
alt > jung	keine	keine	nicht ermittelt	keine
8.3.2.3 Kontrollen randomisiert				
Gruppe A > Gruppe B	keine	keine	keine	keine
Gruppe B > Gruppe A	keine	keine	keine	keine

Tabelle 9: Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe

Vergleich	senso- motorisches Netzwerk	Default-Mode- Network	frontales Netzwerk	visuelles Netzwerk
8.3.2.4 alle Patienten gegen alle Kontrollen				
Patienten > Kontrollen	6, 8, 9, 32, 45, 46 bds.	17, 18, 19 bds.	24, 32, 33 bds.	10,7, 31, 21, 22 bds. (rechts+)
Konrollen > Patienten	keine	keine	keine	keine
8.3.2.5 Kontrollen gegen leicht betroffene Patienten				
Patienten > Kontrollen	4, 6, 9, 10, 32 bds.	19, 7, 31, 24,32,33 bds.	9, 10, 32, 33, 24 bds.	19, 39 li., 26, 29, 30
Kontrollen > Patienten	10 re., 39 li.	18 li.	keine	keine
8.3.2.6 Kontrollen gegen schwer betroffene Patienten			nicht zu ermitteln	
Patienten > Kontrollen	keine	keine	——-	keine
Kontrollen > Patienten	keine	keine	——-	keine
8.3.2.7 Kontrollen gegen Patienten mit vorrangiger Symptomatik der oberen Extremität				
Patienten > Kontrollen	keine	7, 19, 32 bds.,	keine	13 li., 30
Kontrollen > Patienten	keine	keine	keine	keine
8.3.2.8 Kontrollen gegen Patienten mit vorrangiger Symptomatik der unteren Extremität				
Patienten > Kontrollen	keine	7, 19 li., 10, 32 re.	keine	keine
Kontrollen > Patienten	39 bds. (unsicher)	keine	keine	keine

Tabelle 11: Vergleiche Patienten versus Kontrollen

Vergleich	senso- motorisches Netzwerk	Default-Mode- Network	frontales Netzwerk	visuelles Netzwerk
8.3.2.9 Kontrollen gegen Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten			unsichere Darstellung des Netzwerkes	
Patienten > Kontrollen	keine	18, 19 li.	keine	keine
Kontrollen > Patienten	keine	keine	keine	keine
8.3.2.10 Kontrollen gegen Patienten mit vorrangig bulbärer Symptomatik			Netzwerk nicht darstellbar	
Patienten > Kontrollen	24, 32, 9 bds., 5, 7 li.	17 re., 26, 29, 30, 23, 31, 7, 24, 32, 33, (11) bds.	————	39 li., 18, 19, 26, 29, 30 bds.
Kontrollen > Patienten	19 li., 32 bds.	keine	————	(12 bds., 44 re. unsicher)

Tabelle 13: Vergleiche Patienten versus Kontrollen

Vergleich	senso- motorisches Netzwerk	Default-Mode- Network	frontales Netzwerk	visuelles Netzwerk
8.3.2.11 leichter betroffene Patienten gegen schwerer betroffene Patienten	kein eindeutiges Netzwerk darstellbar			
leicht > schwer	————	39, 23, 26, 29, 30, 31 bds, 41 und 42 re.	keine	keine
schwer > leicht	————	keine	keine	Basalganglien bds. BA 9, 10, 32, 47 rechts
8.3.2.12 bulbär betroffene Patienten gegen Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten	großflächige Darstellung des Netzwerkes			
bulb.> Extr.	keine	keine	keine	keine
Extr. > bulb.	keine	keine	keine	keine

Tabelle 15: Vergleiche innerhalb der Patientengruppe

5.2 Bildhafte Darstellung der Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels des auf der FSL-Homepage frei zugänglichen FSL-View Tool. Allen Darstellungen liegt das MNI152_T1_brain Template zu Grunde, auf welches die errechneten Netzwerke und Vergleiche projiziert wurden. Die Abbildungen beschränken sich auf das Default-Mode-Network, das sensomotorische Netzwerk, das frontale Netzwerk und das visuelle Netzwerk. Gezeigt werden jeweils repräsentative Bildschnitte.

Eingangs wird für jede Analyse der Subgruppen jeweils eine Übersicht über die ausgewählte unabhängige Komponente, wie diese dem Stand der Datenverarbeitung nach MELODIC, d.h. dem entsprechenden Netzwerk der gesamten Subgruppe entspricht, abgebildet (diese enthält Kontrollen und Patienten). Die weiteren Darstellungen beziehen sich ausnahmslos auf die als TFCE ausgegebenen Daten. Die Visualisierung der Netzwerke als TFCE-Cluster der jeweiligen Gruppen erfolgt mit $p < 0,01$. Die Gruppenunterschiede sind, wenn in der Bildunterschrift nicht anders bezeichnet, mit $p < 0,05$ abgebildet. Die angegebenen p-Werte sind nach FWE korrigiert.

In den Gruppenvergleichen zwischen gesunden Kontrollen und Patienten wurde eine räumliche Ausdehnung aller Netzwerke der Patienten nachgewiesen. Dies wird besonders deutlich, wenn die jeweiligen Netzwerke als überlagerte Cluster dargestellt werden.

Eine vollständige Aufführung der Bilder findet sich im Anhang, im folgenden Abschnitt der Ergebnisdarstellung wurden einige repräsentative Abbildungen eingefügt.

5.3 Beschreibende Ergebnisdarstellung

5.3.1 Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe

Die Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe ergaben kaum signifikante Gruppenunterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht oder in einer zufällig zusammengestellten Gruppenanalyse. Es zeigte sich bereits bei der Analyse der gesunden Kontrollen eine inkonstante Darstellung des frontalen Netzwerkes. Da aber gerade der Zusammenhang zwischen ALS und frontotemporaler Demenz Gegenstand der aktuellen Forschung ist, wurde nicht auf die Darstellung dieses Netzwerkes verzichtet.

Im Vergleich der männlichen Kontrollen gegen die weiblichen Kontrollen kommt im DMN in BA 37 links, im hinteren Gyrus temporalis, ein sehr kleines Cluster mit höherer Konnektivität der weiblichen Kontrollen zur Darstellung. Das sensomotorische Netzwerk dieser Gruppe zeigte in BA 7 rechts, im sekundären sensomotorischen Kortex ein kleines Cluster mit erhöhter Konnektivität der männlichen Kontrollen. Im frontalen Netzwerk dieser

Gruppe kommt in BA 4 links, im Gyrus praecentralis ein sehr kleines Cluster mit erhöhter Konnektivität der männlichen Kontrollen zur Darstellung. Das frontale Netzwerk weist im Vergleich der Geschlechter keine Unterschiede hinsichtlich der Konnektivität auf.

Im Vergleich nach dem Alter der Kontrollen werden keine signifikanten Unterschiede der Konnektivität gezeigt.

Ebenfalls wurden in einem *randomisierten Vergleich* keine Unterschiede der Konnektivität gezeigt.

5.3.2 Vergleiche Kontrollen gegen Patienten

Der Vergleich der gesamten Kohorte von 40 Kontrollen versus der Gesamtkohorte bestehend aus 40 Patienten zeigt im DMN insbesondere okzipital deutliche Cluster erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen. Diese lagern sich an den Randbereich des okzipitalen Feldes des DMN der gesunden Kontrollen an und betreffen die Brodmann Areale 17, 18 und 19 beidseits (primärer und sekundärer visueller Kortex). Im sensomotorischen Netzwerk dieser Gruppe wurde eine erhöhte Konnektivität der Patienten in BA 6, 8, 9 und 46 (prefrontaler Kortex, supplement-motorischer Kortex), in BA 32 (vorderes Cingulum) und in BA 45 (prefrontaler Kortex, Broca-Areal) nachgewiesen. Das frontale Netzwerk der Gesamtkohorte ist durch eine erhöhte Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen in BA 24, 32 und 33 (vorderes Cingulum) gekennzeichnet. Das visuelle Netzwerk zeigt ausgedehnte Veränderungen in direkter Nachbarschaft des eigentlichen visuellen Kortex, weiter stellte sich eine erhöhte Konnektivität der Patienten in BA 7 (sekundär sensomotorischer Kortex), BA 31 (hinteres Cingulum) BA 21 (mittlerer temporaler Gyrus) und BA 22 (oberer temporaler Gyrus) dar. Weiter kam ein deutlich links-frontal gelegenes Areal in BA 10 (prefrontaler Kortex) zur Darstellung. Eine erhöhte Konnektivität der Kontrollen größer der Patienten wurde nicht gezeigt. (Siehe Abbildungen 9, 10, 11, 12)

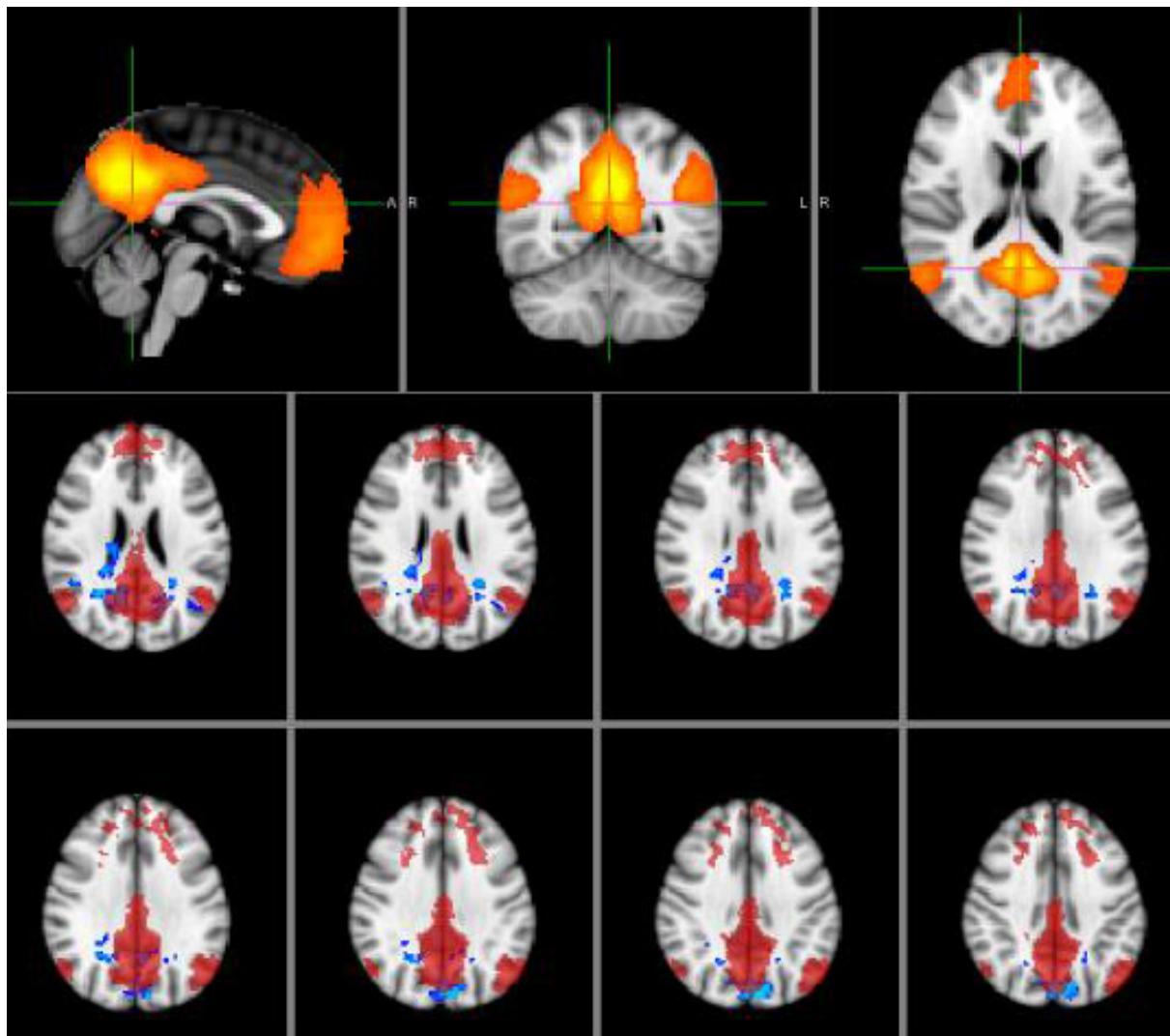


Abbildung 9: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das Default-Mode-Network der gesamten Versuchsgruppe aus 40 Patienten und 40 Kontrollen. In der zweiten und dritten Reihe ist rot das DMN der Kontrollen und blau Cluster mit bei $p < 0,05$ erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen dargestellt.

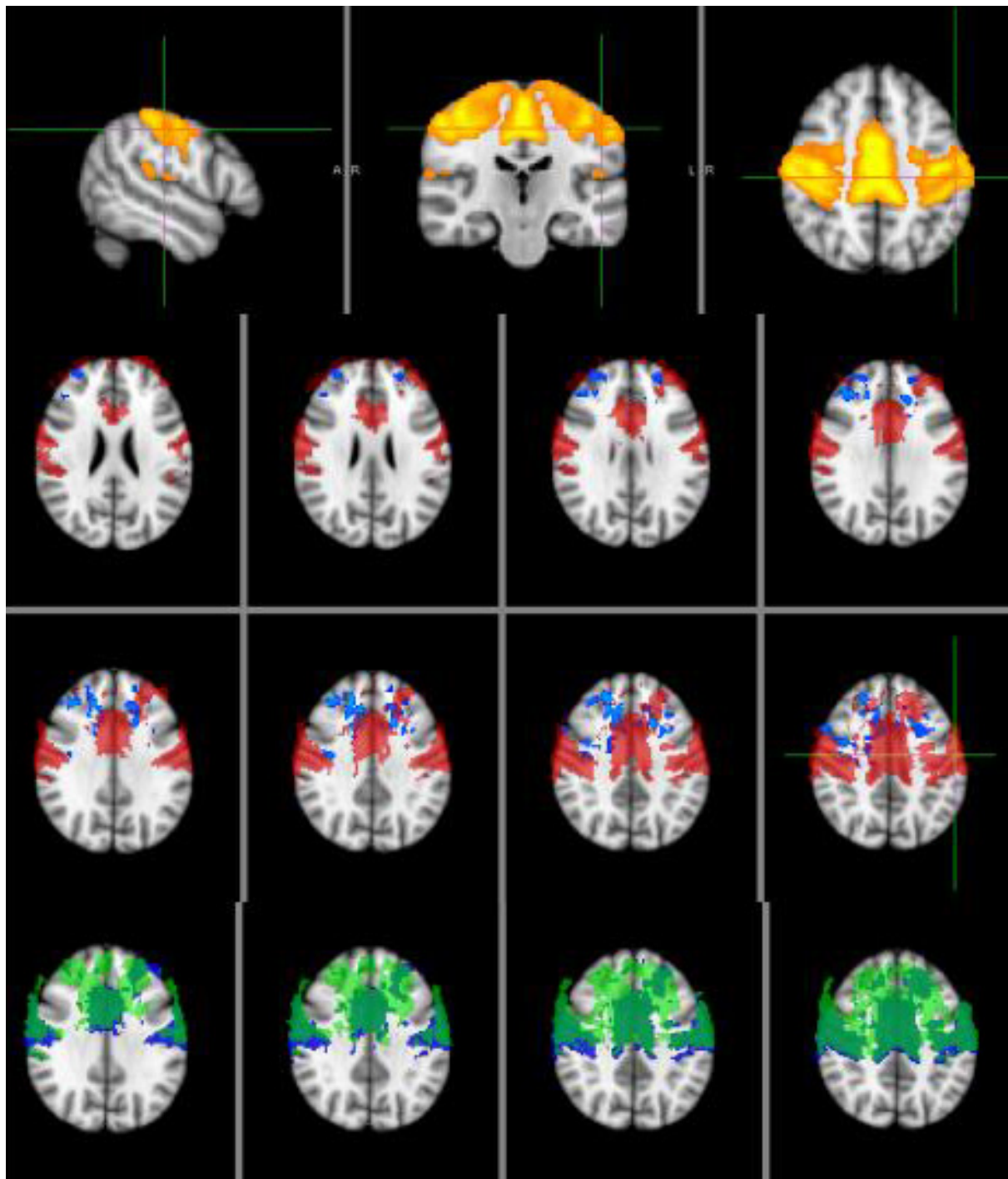


Abbildung 11: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das sensomotorische Netzwerk aller 80 Probanden. Die zweite und dritte Reihe zeigt rot das motorische Netzwerk der Kontrollen, blau stellt Cluster mit erhöhter Konnektivität der ALS-Patienten bei $p < 0,05$ dar. Eine erhöhte Konnektivität der Kontrollen größer der Patienten konnte nicht festgestellt werden. Die untere Reihe zeigt blau das sensomotorische Netzwerk der Kontrollen und grün das der Patienten.

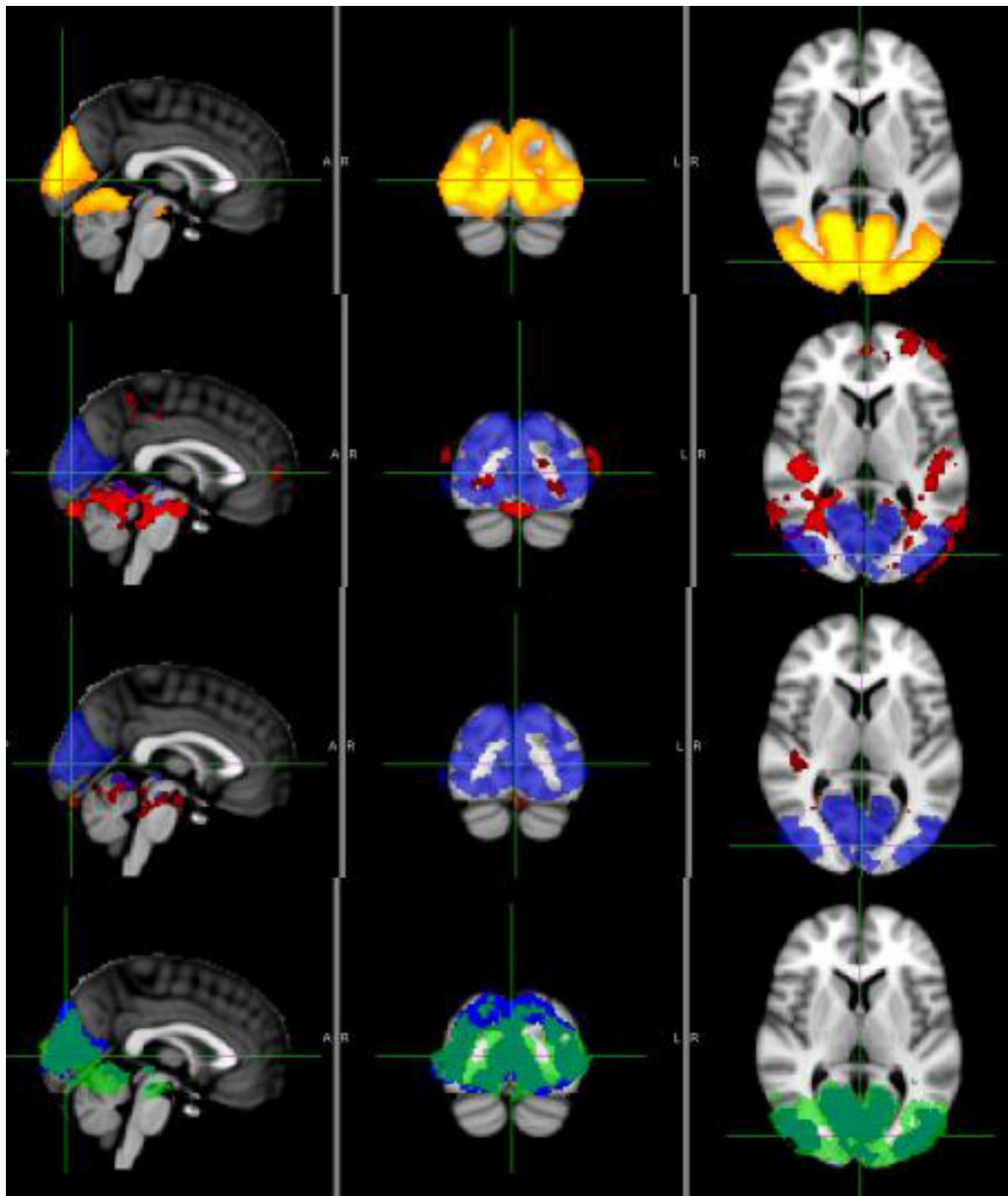


Abbildung 12: Die erste Reihe der Abbildung zeigt das visuelle Netzwerk aller 80 Probanden. In der zweiten und dritten Reihe ist das visuelle Netzwerk der Kontrollen blau dargestellt, in rot sind in der zweiten Reihe bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen gezeigt. In der dritten Reihe wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,01$ erhöht. Die untere Reihe der Abbildung zeigt in blau das visuelle Netzwerk der Kontrollen und in grün-durchscheinend das der Patienten.

Im Vergleich der Kontrollen versus leicht betroffene Patienten zeigten sich im sensomotorischen Netzwerk deutliche Cluster erhöhter Konnektivität der Patienten in BA 4, 6, 9, 10 und 32 beidseits, also im Gyrus precentralis, im supplementmotorischen Kortex, im prefrontalen Kortex und im vorderen Cingulum. Im Vergleich Kontrollen größerer Patienten stellt sich für die Kontrollen eine erhöhte Konnektivität im praefrontalen Kortex rechts (BA 10) und im Gyrus angularis links (BA 39 li., Wernicke-Areal) dar. Das Default-Mode-Network der leichter betroffenen Patienten im Vergleich mit den gesunden Kontrollen zeigte in BA 19, 7, 31, 24, 32 und 33, also im sekundär visuellen Kortex, im sekundär sensomotorischen Kortex und im vorderen und hinteren Cingulum eine erhöhte Konnektivität der Patienten. Eine erhöhte Konnektivität der Kontrollen wurde in diesem Vergleich nur für ein Cluster in BA 18 links, im sekundär visuellen Kortex, dargestellt. Das frontale Netzwerk dieser Versuchsanordnung zeigte für die leichter betroffenen Patienten eine erhöhte Konnektivität in BA 9, 10, 32, 33 und 24 beidseits, also im prefrontalen Kortex und im vorderen Cingulum. Eine erhöhte Konnektivität der Kontrollen im Vergleich mit den leichter betroffenen Patienten konnte für das frontale Netzwerk nicht gezeigt werden. Für das visuelle Netzwerk der leichter betroffenen Patienten erbrachte der Vergleich mit den gesunden Kontrollen eine erhöhte Konnektivität in BA 19, 26, 29 und 30 beidseits sowie in BA 39 links, dies entspricht Clustern im sekundär visuellen Kortex, im hinteren Cingulum sowie im Gyrus angularis links. Eine erhöhte Konnektivität der Kontrollen wurde in diesem Vergleich nicht erwiesen. (Siehe Abbildungen 13, 14, 15, 16)

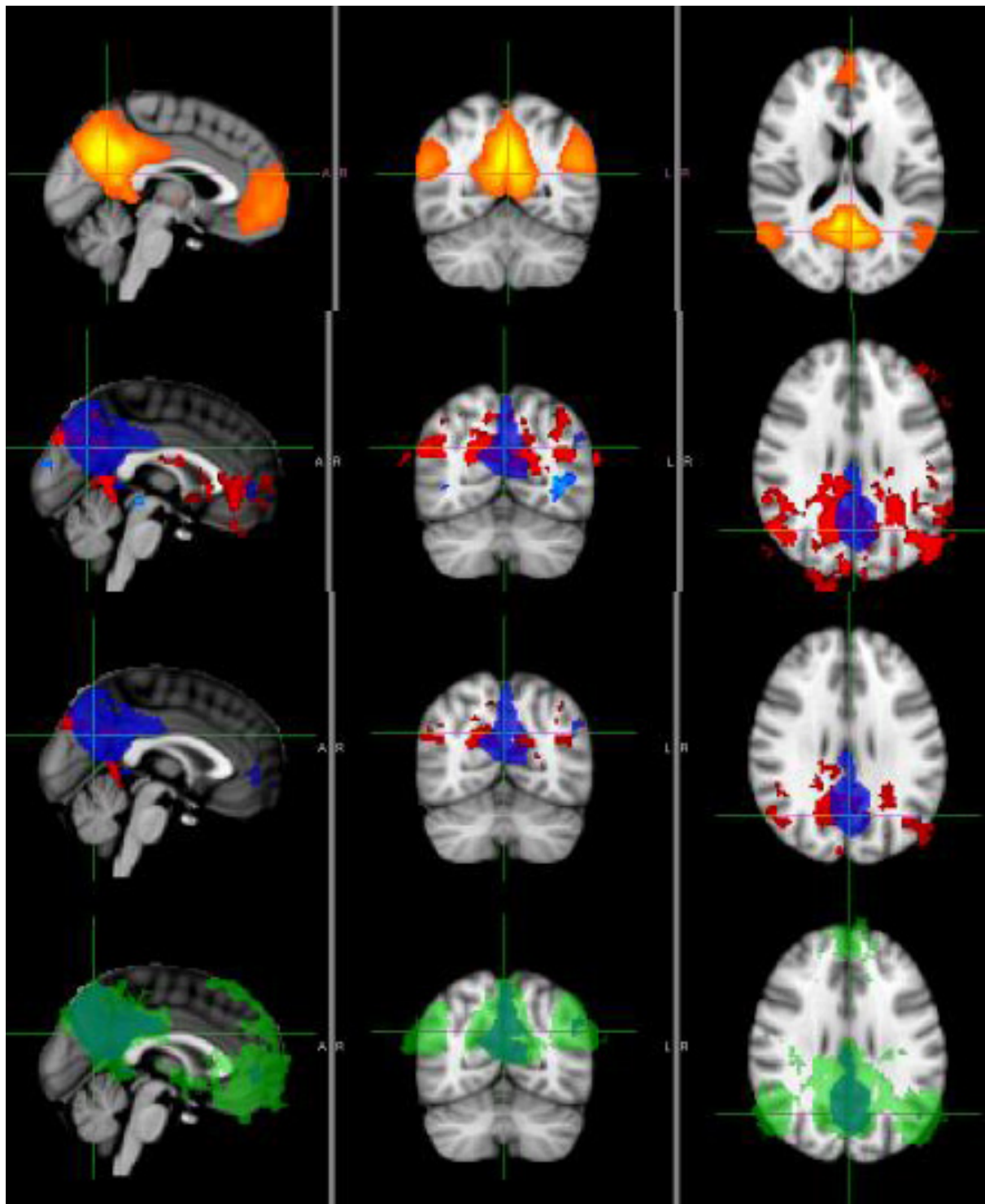


Abbildung 13: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das DMN der gesamten Subgruppenanalyse. Die zweite und dritte Reihe zeigt blau das DMN der Kontrollen. In der zweiten Reihe sind rot Cluster mit erhöhter Konnektivität Patienten größer Kontrollen bei $p < 0,05$ dargestellt. Bei $p < 0,05$ kommt okzipital noch ein signifikantes Cluster Kontrollen größer Patienten in hellblau zur Darstellung. In der dritten Reihe der Abbildung wurde das Signifikanzniveau des Gruppenvergleichs auf $p < 0,01$ angehoben. Die untere Reihe der Abbildung zeigt in blau das DMN der Kontrollen und in grün das der nach ALSFRS-r weniger stark betroffenen Hälfte der Patientengruppe.

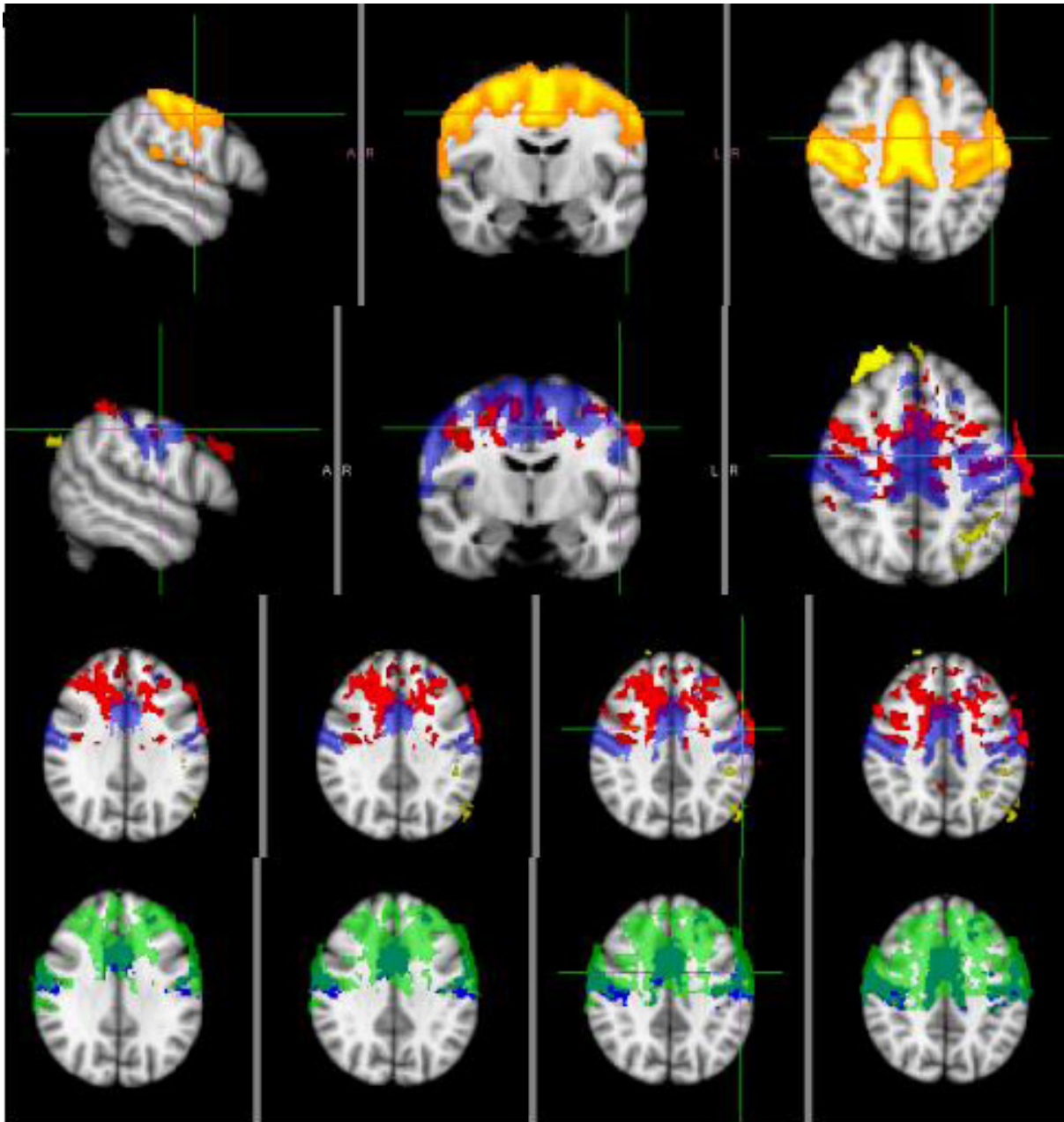


Abbildung 14: Die obere Reihe zeigt die als sensomotorisches Netzwerk ausgewählte unabhängige Komponente. Das Fadenkreuz markiert jeweils den Gyrus präfrontalis. Die zweite und die dritte Reihe zeigen blau-durchscheinend das sensomotorische Netzwerk der gesunden Kontrollen. Gelb sind Cluster mit bei $p < 0,05$ höherer Konnektivität der Kontrollen größer derjenigen der Patienten. Rot dargestellt sind Cluster mit bei $p < 0,05$ höherer Konnektivität Patienten größer Kontrollen. Die untere Reihe zeigt blau das sensomotorische Netzwerk der Kontrollen und grün-durchscheinend das der Patienten.

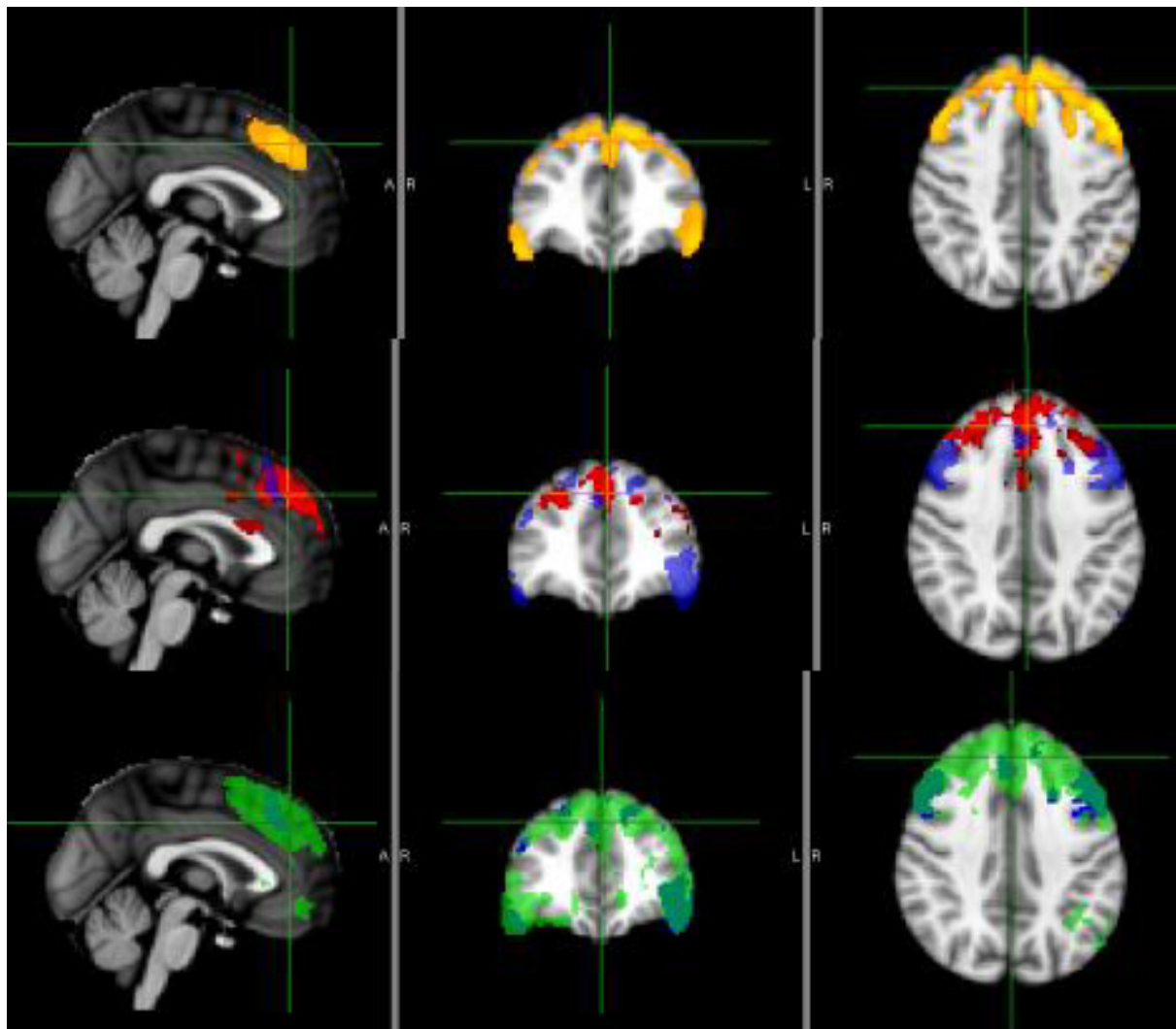


Abbildung 15: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das frontale Netzwerk aller Probanden dieser Gruppe. Die mittlere Reihe zeigt blau-durchscheinend das frontale Netzwerk der gesunden Kontrollen und rot Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen bei $p < 0,05$. Kontrollen größer Patienten ergab bei $p < 0,05$ keine Cluster erhöhter Konnektivität. Die untere Reihe der Abbildung zeigt blau das frontale Netzwerk der Kontrollen und grün-durchscheinend das der Patienten.

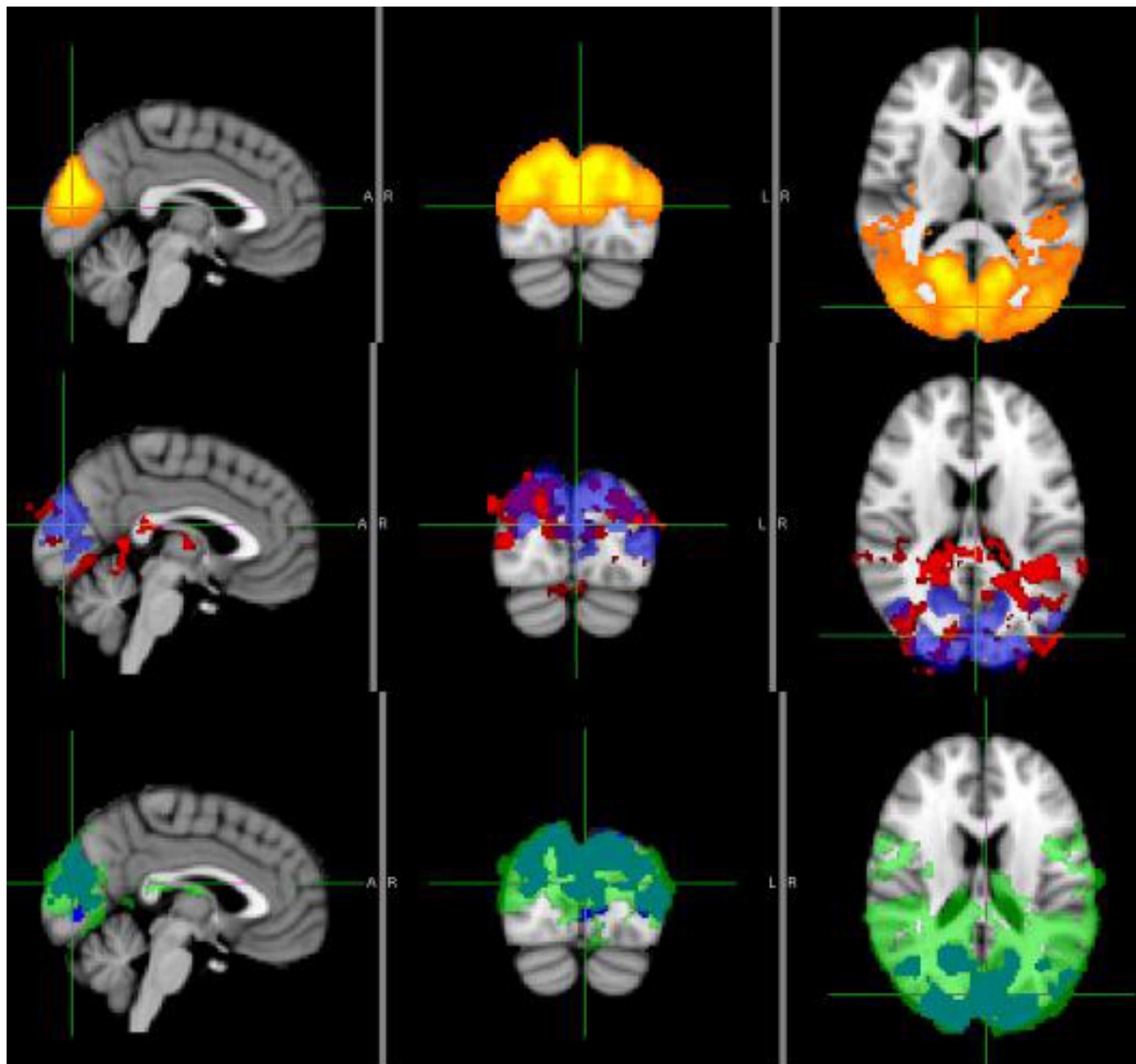


Abbildung 16: In der oberen Reihe ist das visuelle Netzwerk der 40 gesunden Kontrollen und der 20 weniger stark betroffenen ALS-Patienten zu sehen. Die mittlere zeigt blau-durchscheinend das visuelle Netzwerk der Kontrollen und rot bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit stärkerer Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster erhöhter Konnektivität der Kontrollen größer der Patienten festgestellt. Die untere Reihe zeigt blau das visuelle Netzwerk der Kontrollen und hellgrün-durchscheinend das visuelle Netzwerk der Patienten.

Im *Vergleich der gesunden Kontrollen gegen die schwer betroffenen Patienten* wurden bei $p < 0,05$ keine signifikanten Cluster erhöhter Konnektivität für Patienten größer Kontrollen und Kontrollen größer Patienten ermittelt. Ein frontales Netzwerk konnte in dieser Versuchsanordnung nicht ermittelt werden.

Im *Vergleich der gesunden Kontrollen gegen Patienten mit führender Symptomatik der oberen Extremitäten* wurden für das sensomotorische Netzwerk keine signifikanten Gruppenunterschiede gezeigt. Im Default-Mode-Network stellten sich in BA 19, 7 und 32 beidseits Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten dar, dies entspricht dem sekundär senso-motorischen Kortex, dem sekundär visuellen Kortex und dem vorderen Cingulum. Cluster mit erhöhter Konnektivität der Kontrollen wurden in diesem Vergleich nicht nachgewiesen. Für das frontale Netzwerk der Patienten mit führender Symptomatik der oberen Extremität im Vergleich mit gesunden Kontrollen wurden keine Gruppenunterschiede festgestellt. Das visuelle Netzwerk dieses Vergleichs erbrachte eine erhöhte Konnektivität der Patienten in BA 13 links und BA 30 bds., ergo im Bereich der Insula links und im hinteren Cingulum. Cluster mit erhöhter Konnektivität der Kontrollen größer der Patienten konnte für das visuelle Netzwerk dieses Vergleiches nicht dargestellt werden.

Im *Vergleich der gesunden Kontrollen gegen die Patienten mit führender Symptomatik der unteren Extremitäten* wurden für das sensomotorische Netzwerk keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen ermittelt. Im Vergleich der Kontrollen größer der Patienten dieses Netzwerkes stellte sich in BA 39 links ein Cluster erhöhter Konnektivität dar, auf der Gegenseite zeigte sich ein nicht mehr vollständig dem Template zuzuordnendes Cluster über BA 39 der Kontrollen größer der Patienten. Im Vergleich des Default-Mode-Network dieser Versuchsanordnung stellen sich in BA 7, 19 links, 10 und 32 rechts Cluster erhöhter Konnektivität der Patienten größer den Kontrollen dar, dies entspricht dem sekundär sensomotorischen Kortex beidseits, dem sekundär visuellen Kortex links, dem praefrontalen Kortex beidseits und dem vorderen Cingulum rechts. Im DMN erwiesen sich keine Cluster erhöhter Konnektivität der Kontrollen größer den Patienten. Auch wurde im Vergleich der Patienten mit vorrangiger Symptomatik der unteren Extremitäten versus Kontrollen für beide Richtungen des Vergleiches kein signifikanter Gruppenunterschied im frontalen oder im visuellen Netzwerk ermittelt.

Der *Vergleich der gesunden Kontrollen gegen die gesamte Gruppe der Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten* zeigte für das sensomotorische Netzwerk keine signifikanten Gruppenunterschiede. Für das Default-Mode-Network dieses Vergleiches wurden Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen in BA 18 beidseits und 19 links gezeigt, dies entspricht jeweils dem sekundär-visuellen Kortex. Das frontale Netzwerk konnte im Vergleich mit den anderen Versuchsanordnungen nur unsicher dargestellt werden, auch stellten sich weder für das frontale noch für das visuelle

Netzwerk dieses Gruppenvergleiches signifikante Gruppenunterschiede dar.

Im *Gruppenvergleich der gesunden Kontrollen versus den Patienten mit führend bulbärer Symptomatik* wurden für das sensomotorische Netzwerk bei $p < 0,05$ Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität der Patientengruppe größer der Kontrollgruppe in BA 24, 32 und 9 beidseits sowie in BA 5 und 7 links gezeigt, dies entspricht dem vorderen Cingulum, dem präfrontalen Kortex sowie dem sekundär sensomotorischen Kortex. Im Vergleich Kontrollgruppe größer Patienten stellten sich Cluster erhöhter Konnektivität in BA 19 links (sekundär visueller Kortex) und in BA 32 bds. (hinteres Cingulum) dar. Das DMN dieser Versuchsgruppe zeigte ausgeprägte Veränderungen, welche teilweise auch einem Signifikanzniveau von $p < 0,01$ standhielten (Siehe 54). So stellten sich für das DMN bei $p < 0,05$ große Cluster erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen in BA 17 rechts (primär visueller Kortex), BA 26, 29, 30, 23, 31 (hinteres Cingulum), BA 7 (sekundär sensomotorischer Kortex), BA 24, 32, 33 (vorderes Cingulum) und BA 11 (Gyrus rectus) beidseits dar. Nach Anhebung der Signifikanzschwelle auf $p < 0,01$ verblieben davon kleinere Cluster in BA 19 und BA 7 beidseits. Im Vergleich des DMN dieser Versuchsanordnung konnten keine Cluster erhöhter Konnektivität der Kontrollen größer den Patienten nachgewiesen werden. In der Subgruppenanalyse gesunde Kontrollen versus Patienten mit bulbär führender Symptomatik ließ sich kein eindeutig frontales Netzwerk zuordnen. Das visuelle Netzwerk dieses Gruppenvergleiches zeigte für Patienten größer Kontrollen Cluster mit erhöhter Konnektivität in BA 39 links (Gyrus Angularis), in BA 18 und 19 beidseits (sekundär visueller Kortex) und in BA 26, 29 und 30 bds. (hinteres Cingulum). Im visuellen Netzwerk dieser Versuchsanordnung stellen sich für den Vergleich Kontrollen größer Patienten zwei sehr kleine Cluster in BA 12 rechts (rostraler Lobus frontalis) und in BA 44 rechts (Broca-Areal) dar, diese sind auf Grund ihrer sehr geringen Größe als unsicher oder als Artefakt zu werten. (Siehe Abbildungen 17, 18, 19)

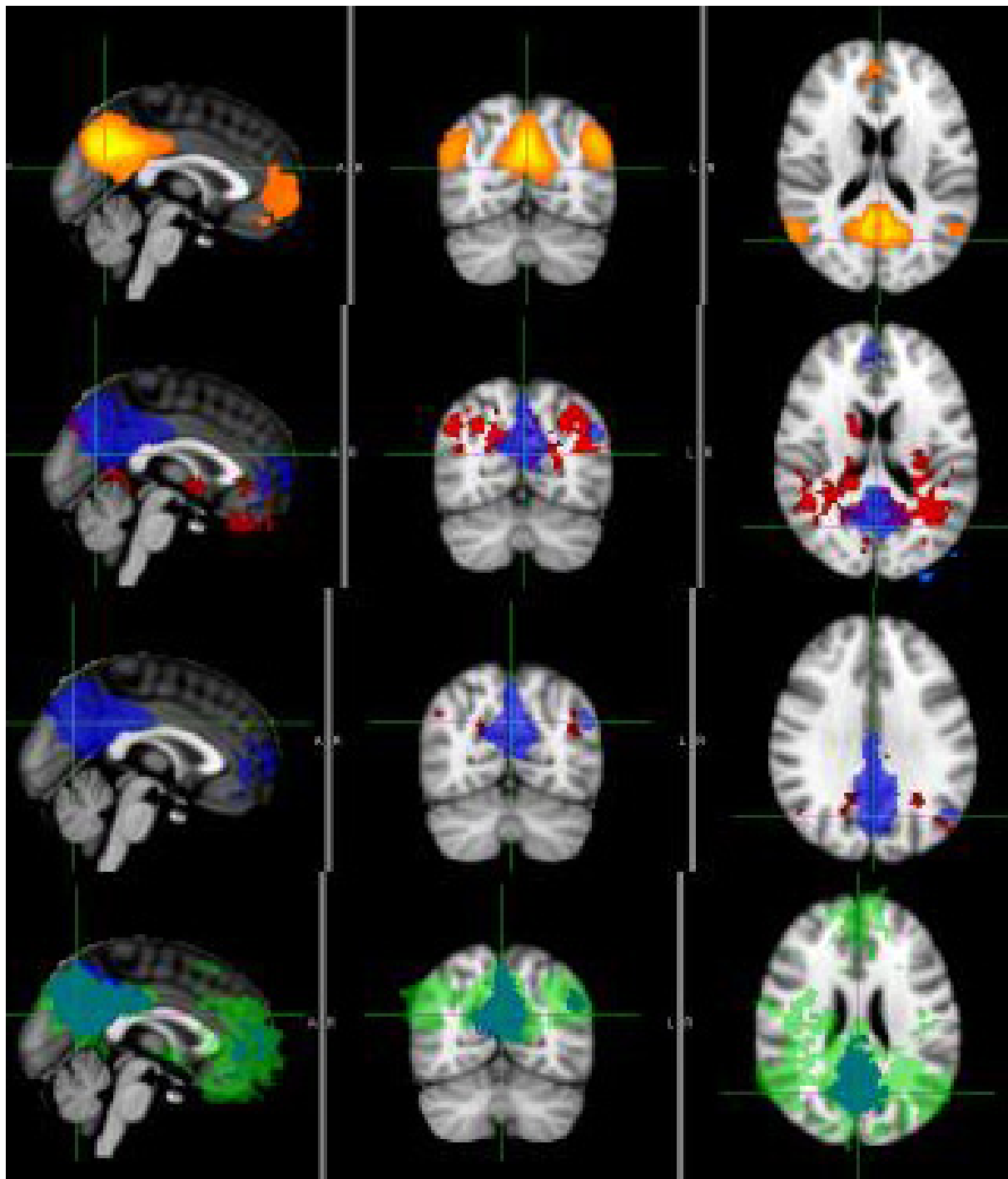


Abbildung 17: Die Abbildung zeigt in der oberen Reihe das DMN der gesamten Versuchsgruppe. Die zweite Reihe zeigt in dunkelblau-durchscheinend das DMN der gesunden Kontrollen und rot bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen. In hellblau sind in der zweiten Reihe der Abbildung okzipital (und außerhalb des Templates gelegen) bei $p < 0,05$ als Artefakte gewertete Cluster erhöhter Konnektivität Kontrollen größer Patienten zu erkennen. In der dritten Reihe wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0.01$ angehoben. Blau-durchscheinend ist das DMN der Kontrollen und rot sind die Cluster mit erhöhter Konnektivität Patienten größer Kontrollen dargestellt. Die untere Reihe der Abbildung zeigt blau das DMN der Kontrollen und grün-durchscheinend das DMN der Patienten mit führend bulbärer Symptomatik.

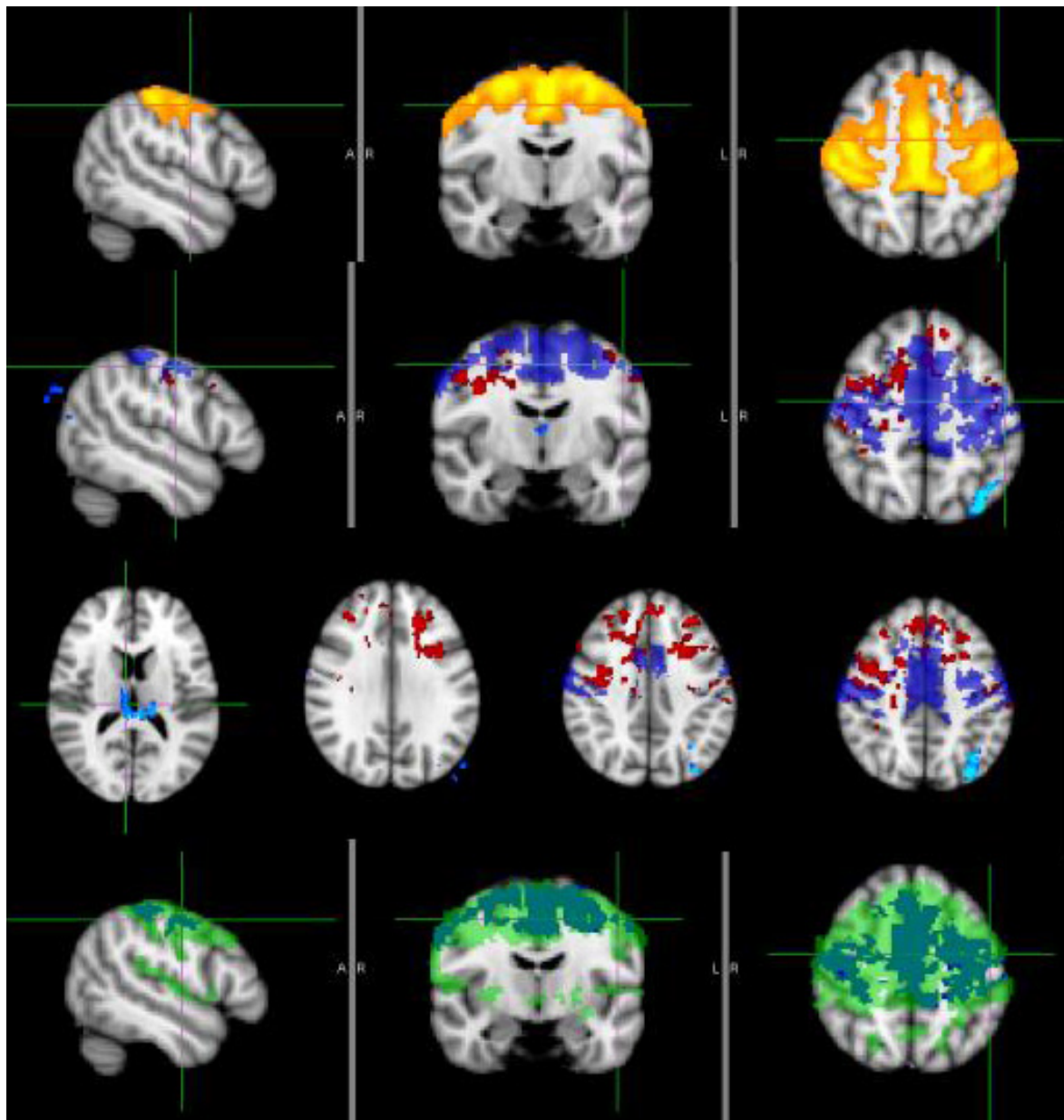


Abbildung 18: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das sensomotorische Netzwerk der gesamten Versuchsgruppe. Die zweite und dritte Reihe zeigen blau das sensomotorische Netzwerk der gesunden Kontrollen und rot Cluster mit bei $p < 0,05$ erhöhter Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen. Hellblau sind Cluster erhöhter Konnektivität der Kontrollen größer der Patienten abgebildet. Die untere Reihe zeigt blau das sensomotorische Netzwerk der Kontrollen und grün-durchscheinend das der Patienten.

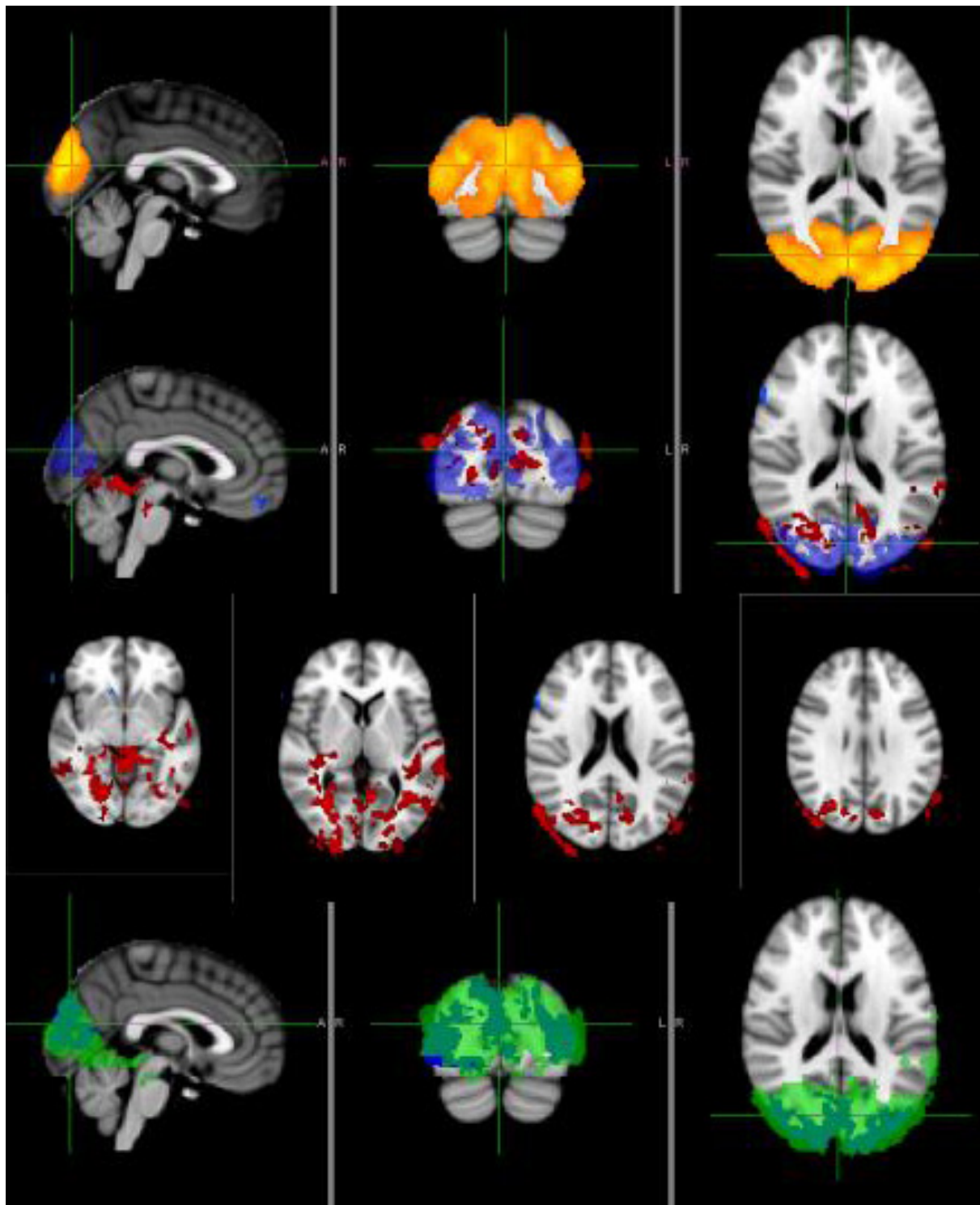


Abbildung 19: Die Abbildung zeigt in der oberen Reihe das visuelle Netzwerk der Gesamtkohorte aus gesunden Kontrollen und Patienten mit bulbär führender Symptomatik. Die zweite Reihe bildet blau-durchscheinend das visuelle Netzwerk der Kontrollen und rot bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen ab. In der zweiten und dritten Reihe sind bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit erhöhter Konnektivität Kontrollen größer Patienten hellblau dargestellt. Die untere Reihe zeigt blau das visuelle Netzwerk der Kontrollen und hellgrün-durchscheinend das der Patienten.

5.3.3 Vergleiche innerhalb der Patientengruppe

Die Gruppenvergleiche rein innerhalb der Patientengruppe führten zu einer insgesamt schlechten Darstellung aller Netzwerke. Insbesondere das sensomotorische Netzwerk konnte entweder gar nicht (Vergleich der leicht betroffenen Patienten versus schwer betroffene Patienten) oder sehr großflächig und damit nicht sicher abgrenzbar (Vergleich der Patienten mit bulbär führender Symptomatik versus Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten) dargestellt werden.

Im *Vergleich der leichter betroffenen Patienten versus schwer betroffene Patienten* wurde für das DMN eine erhöhte Konnektivität der weniger stark betroffenen Patienten in Kern- und Randbereichen des DMN nachgewiesen. Für das visuelle Netzwerk dieses Vergleiches zeigten sich neben einer großflächigen Darstellung des eigentlichen Netzwerkes signifikant erhöhte Cluster im Bereich der Basalganglien, des vorderen Cingulums und rechts-frontalen Hirnarealen. (BA 9, 10, 32 und 47).

Der *Vergleich der Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten versus Patienten mit führend bulbärer Symptomatik* erbrachte keine signifikanten Gruppenunterschiede.

6 Diskussion

Die erzielten Ergebnisse dieser Arbeit entstanden auf der Grundlage eines mehrstufigen Prozesses, welcher in Abbildung 6 dargestellt ist. Um die Ergebnisse richtig einschätzen zu können, sollen im Folgenden kurz Stärken und Schwachpunkte der gewählten Vorgehensweise erläutert werden.

Der Hauptkritikpunkt ist die geringe Gruppenstärke der Analysen. Mit 40 Patienten bietet die vorliegende Arbeit die vermutlich gegenwärtig größte Analyse zu Restingstate Networks bei ALS. Nach Unterteilung in Subgruppen sinkt die Gruppenstärke allerdings in Bereiche um 10-20 Patienten pro Analyse ab, was in etwa der Größenordnung der meisten anderen Studien auf diesem Gebiet entspricht.

Weiter ist anzumerken, dass die Analysesoftware von FSL komplexe mathematische Algorithmen verwendet. Im Einzelnen sind diese für den Anwender kaum nachvollziehbar, somit verbleibt nur der Verweis auf die entsprechenden Veröffentlichungen der Hersteller. Um Vertrauen in die Methode zu gewinnen, wurden in dieser Arbeit zunächst Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe unternommen.

Die Auflistung der Ergebnisse erfolgte zur besseren Vergleichbarkeit in Brodmann-Arealen. Dies mag veraltet und relativ grob erscheinen, entspricht aber am ehesten der Abbildungsgenauigkeit, welche mit der verwendeten Datengrundlage zu erzielen ist. Der Betrachter sollte sich vor Augen halten, dass die Voxelgröße der Ursprungsdaten die verhältnismäßig grobe Abmessung von 5 mm Kantenlänge hat. Diese Daten mussten im nächsten Verarbeitungsschritt auf hochauflösende T1 Datensätze des jeweiligen Patienten angepasst und dann in ein Standard-Template eingefügt werden. Dazu wurden die Daten eines jeden Voxels mit seinen benachbarten Voxeln gemittelt (geglättet). Dies soll nocheinmal verdeutlichen, dass die anatomische Abbildung der Ergebnisse keinesfalls überbewertet werden darf. Eine höhere anatomische Auflösung setzt folglich eine geringere Voxelgröße voraus. Dies wäre zum einen mit dem verwendeten klinischen 1,5 Tesla MRT-Gerät nur bedingt zu leisten, zum anderen führt eine höhere Auflösung zu einer drastischen Erhöhung der Datenmenge. Mit den zur Verfügung stehenden Rechenkapazitäten bedurfte es beispielsweise zur Analyse der Kohorte aus 40 Kontrollen versus 40 Patienten etwa 12 Wochen Rechenzeit. Wünscht man eine höhere anatomische Auflösung, setzt dies somit die entsprechenden technischen Möglichkeiten zur Erhebung und Verarbeitung der Daten (mindestens 3 Tesla Scanner, hohe Rechnerleistung) voraus.

6.1 Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe

Wie oben bereits beschrieben, wurden zunächst drei Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe angefertigt. Dabei wurden die Auswirkungen von unterschiedlicher Alters- und Geschlechtsverteilung analysiert und in einem randomisierten Vergleich innerhalb der Kontrollgruppe die Validität des Verfahrens überprüft.

6.1.1 Männliche gegen weibliche Kontrollen

Zunächst wurden die männlichen gegen die weiblichen Kontrollen analysiert. Die beiden Teilgruppen waren hinsichtlich Alters, Anzahl und kognitiver Leistungsfähigkeit gut vergleichbar (siehe Tabelle 16). Im Gruppenvergleich stellten sich nur sehr geringe Konnektivitätsunterschiede dar. So waren im DMN ein kleines Cluster im lateralen Okzipitallappen mit erhöhter Konnektivität weiblicher Kontrollen größer männlicher Kontrollen (siehe Abbildung 20) und im frontalen Netzwerk ein kleines Cluster mit erhöhter Konnektivität der männlichen Kontrollen gegenüber den weiblichen Kontrollen nachweisbar. Beide sind jedoch so klein, dass sie nur sehr fraglich von Relevanz sind. Im motorischen Netzwerk kommt ein größeres Cluster mit erhöhter Konnektivität der männlichen gegenüber den weiblichen Kontrollen zur Darstellung (siehe Abbildung 21). Im visuellen Netzwerk wurden keine Gruppenunterschiede gefunden. Zusammenfassend betrachtet konnten keine eindeutig signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschiede der RSN innerhalb der Kontrollgruppe erfasst werden. Auch Mowinckel et al. [2012] fanden in einer Studie an 238 gesunden Probanden keine signifikanten geschlechtsspezifischen Konnektivitätsunterschiede innerhalb der analysierten RSN.

6.1.2 Kontrollen stratifiziert in zwei Gruppen nach Alter

Da in den Gruppenvergleichen „Kontrollen versus Patienten“ zum Teil geringe Altersunterschiede auftreten, soll dieser Gruppenvergleich helfen altersabhängige Auswirkungen einzuschätzen. Die beiden Teilgruppen waren hinsichtlich der Geschlechterverteilung und der kognitiven Leistung gut vergleichbar (siehe Tabelle 17). Im Gruppenvergleich wurden keine signifikanten Cluster erhöhter Konnektivität gefunden. Mowinckel et al. [2012] untersuchten die Auswirkungen des Alters auf RSN mit einer vergleichbaren Methode, wie sie in der vorliegenden Studie verwandt wurde und wiesen in allen untersuchten Netzwerken altersabhängige Veränderungen der Konnektivität nach. Diese beschränkten sich allerdings im Wesentlichen auf die Kernbereiche des jeweiligen Netzwerkes. Auch bestand die Kohorte bei Mowinckel et al. aus 238 gesunden Kontrollen mit im Mittel 51,7 Jahren und hoher Streubreite (SD 17,3 Jahre). Die vorliegende Studie greift auf Probanden

zurück, welche zum Vergleich mit ALS-Patienten rekrutiert wurden und somit bereits ein fortgeschrittenes Alter haben mussten (im Gruppenvergleich 49,1 Jahre versus 65,8 Jahre im Durchschnitt). Folglich war bei der kleinen Kohorte und dem nur gering voneinander abweichenden Durchschnittsalter kaum ein messbarer Effekt zu erwarten.

6.1.3 Kontrollen randomisiert in zwei Gruppen

Die zufällige Anordnung in zwei Gruppen untersucht insbesondere die Validität des Testverfahrens. Beide Gruppen waren hinsichtlich der Geschlechterverteilung, des Alters und der kognitiven Leistungsfähigkeit gut vergleichbar (siehe Tabelle 18). Es wurden bei $p < 0,05$ keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität dargestellt. Dies legt nahe, dass Gruppenunterschiede in den späteren Vergleichen Kontrollen gegen Patienten und in den Vergleichen der Patientensubgruppen untereinander tatsächlich auf krankheitsbedingte Effekte zurückzuführen sind.

6.2 Vergleiche Patienten versus Kontrollen

6.2.1 Vergleich aller 40 gesunden Kontrollen versus alle 40 eingeschlossenen Patienten

Das Default-Mode-Network dieses Vergleiches zeigt ausgeprägte Veränderungen. In den okzipitalen Anteilen des Netzwerkes der Patienten lassen sich im Vergleich mit der Kontrollgruppe in BA 17, 18 und 19, also den primär und sekundär visuellen Kortex, eine Einbeziehung der Nachbarbereiche darstellen. Abbildung 28, 29 und 30 zeigen das DMN im Gruppenvergleich. Deutlich zu erkennen ist eine größere räumliche Ausdehnung des DMN der Patienten gegenüber den Kontrollen. Dies ist besonders eindrücklich in Abbildung 29 ersichtlich und wird durch die in Abbildung 28 und 30 hellblau markierten Areale mit bei $p < 0,05$ signifikant erhöhter Konnektivität der Patienten unterstrichen. Insbesondere geht daraus hervor, dass die Konnektivität in den okzipitalen Randbereichen des Netzwerkes als erhöht angenommen werden kann. Der Umkehrschluss, eine eventuell verminderte Konnektivität in den ursprünglichen Kernbereichen des DMN ist daraus nicht zulässig und konnte aufgrund der verwendeten Analysesoftware nicht abgebildet werden.

Die gezeigte vermehrte räumliche Ausdehnung des Netzwerkes ist als Ausdruck eines Kompensationsprozesses der ALS-Patienten anzusehen. Man kann somit auch die Ausbildung von RSN als eine neuronale Funktion auffassen, wie sie auch einfache motorische Aufgaben darstellen. Ebenso wie Areale des motorischen Kortex für die Bewältigung einfachster motorischer Vorgänge benötigt werden, wie etwa das Bewegen des kleinen Fingers in einer MRT-Versuchsanordnung, sind RSN Ausdruck bestimmter Aufgaben des menschlichen

Gehirns. Unterstellt man dem Default-Mode-Network, dass es das Korrelat solch wichtiger Funktionen wie des assoziativen Denkens sei, ist es eine naheliegende Ableitung daraus, dass der krankheitsbedingte Ausfall neuronaler Substanz im Kernbereich des Netzwerkes durch Rekrutierung der ursprünglich nicht für die Erfüllung dieser Aufgabe angelegten Rand- und Nachbarbereiche kompensiert werden muss. Dieses Grundprinzip neuronaler Plastizität konnte bereits im Zusammenhang mit ALS gezeigt werden. So demonstrierten Lulé et al. (Lulé et al. [2007], Lulé et al. [2009]) in mehreren Arbeiten einen aufgabenkorrelierten anterioren shift, die die Einbeziehung des supplementmotorischen Kortex in die Bewältigung eben dieser, für f-MRT-Studien typischen, einfachen motorischen Aufgaben zeigen. Agosta et al. [2012] untersuchten mit Hilfe der SPM8 Software an 20 ALS-Patienten insbesondere frontale Netzwerke und das DMN. Zusätzlich wurde versucht, die Ergebnisse der RSN-Analyse mit neuropsychologischen Testergebnissen zu korrelieren, um einen Zusammenhang zwischen ALS und frontotemporaler Demenz herzustellen. Agosta et al. wiesen eine verminderte Konnektivität des DMN im rechten unteren orbitofrontalen Kortex und eine verstärkte Konnektivität im linken Praecuneus nach. Die erhöhte Konnektivität des Praecuneus deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Von Agosta et al. wurde die erhöhte Konnektivität bereits als Kompensationvorgang gedeutet. Auch wurde in Betracht gezogen, dass die zu beobachtenden Veränderungen Ausdruck des Verlustes inhibitorischer Neurone sind, wie bei Turner et al. [2005] und Douaud et al. [2011] beschrieben. Insgesamt muss jedoch bei der Arbeit von Agosta et al. [2012] berücksichtigt werden, dass die beschriebenen Areale klein sind und es sich in den Darstellungen um unkorrigierte p-Werte handelt. Die in der vorliegenden Dissertation verwendete Technik zur Analyse der RSN mittels FSL erbrachte weitaus deutlichere und signifikantere Ergebnisse. Es ist letztlich aber offen, ob die Ursache hierfür an der unterschiedlichen Software, der Größe der Patientenkohorte oder doch an der morphologischen Heterogenität der, insgesamt betrachtet, recht kleinen Patientengruppen von 20 bzw. 40 Patienten liegt.

Mohammadi et al. [2009a] stellte signifikante Unterschiede im Gruppenvergleich zwischen 20 ALS-Patienten und 20 gesunden Kontrollen im Default Mode Network und im sensomotorischen Netzwerk dar. Mohammadi et al. konnten für das DMN eine erhöhte Konnektivität der gesunden Kontrollen größer der ALS-Patienten für das anteriore Cingulum, den medialen präfrontalen Cortex, den orbito-frontalen Cortex, das hintere Cingulum und den unteren parietalen Kortex, also eine erhöhte Konnektivität der gesunden in den Kernbereichen der Netzwerke, zeigen. Umgekehrt stellte sich eine verminderte Konnektivität der Patienten in BA 9 (präfrontaler Kortex), 23 (hinteres Cingulum) und 39 (Gyrus angularis) dar. Im Gegensatz dazu konnten in der vorliegenden Studie in der Betrachtung der gesamten Kohorte keine erhöhte Konnektivität der Gesunden größer der Patienten festgestellt werden. Deutliche Gruppenunterschiede zeigen sich, wie oben erwähnt, im Vergleich

des DMN Patienten größer Kontrollen in den okzipitalen Rand- bzw. Nachbarbereichen des Netzwerkes. Auch wurde im direkten Vergleich der weniger stark betroffenen Patienten versus den bereits stark betroffenen Patienten eine erhöhte Konnektivität des DMN der weniger stark betroffenen Patienten in dessen Kern und Randbereichen nachgewiesen. Dies zeigt, insbesondere wenn man die zunehmende flächenhafte Ausdehnung des Netzwerkes betrachtet, Anpassungsvorgänge, welche benachbarte Strukturen des DMN mit in dessen Aufgaben einbezieht. Ein Konnektivitätsverlust in den Kernbereichen des DMN konnte im Vergleich zu Mohammadi nicht festgestellt werden, dies liegt aber auch darin begründet, dass der Vergleich Patienten kleiner als Kontrollen oder umgekehrt Kontrollen kleiner als Patienten mit dem verwendeten Dual-Regression Skript nicht möglich war.

Im Vergleich des sensomotorischen Netzwerkes wurde eine signifikant erhöhte Konnektivität der Patienten in den BA 6, 8, 9, 32, 45 und 46 dargestellt. Dies entspricht einer Ausdehnung des sensomotorischen Netzwerkes nach anterior bzw. rostral. Abbildung 31 zeigt die Ergebnisse des Gruppenvergleiches für das sensomotorische Netzwerk. Auch hier ist aus den Überlagerungsbildern, welche das Netzwerk als Cluster von Voxeln mit einer Signifikanz von $p < 0,01$ getrennt für Kontrollen und Patienten abbildet, ersichtlich, dass das sensomotorische Netzwerk der Patienten eine Ausdehnung auf anteriore Bereiche erfährt. Dass dieser Prozess nicht zufällig ist, zeigen die mittleren beiden Reihen der Abbildung, in welcher bei $p < 0,05$ signifikante Cluster erhöhter Konnektivität Patienten größer Kontrollen dargestellt werden. Auch wurde in keinem der Vorversuche innerhalb der Kontrollgruppe ein solch deutlicher Unterschied ersichtlich. Die Bereiche mit signifikant erhöhter Konnektivität entsprechen allerdings nur zu einem Teil dem supplementmotorischen Kortex. Der weitaus größere Teil der vermehrten Konnektivität der Patienten zieht sich bis in den präfrontalen Kortex hinein. Mohammadi et al. [2009a] zeigten für das sensomotorische Netzwerk eine erhöhte Konnektivität der Kontrollen in einem kleineren Cluster im Bereich des anterioren Cingulums, welcher den rostralen Anteil des sensomotorischen Netzwerkes der Kontrollgruppe bildet. Eine dem entsprechende erhöhte Konnektivität der Kontrollen wurde in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen. Im Gegenteil wird viel mehr deutlich, dass auch hier die anterioren, dem sensomotorischen Netzwerk der Kontrollgruppe benachbarten Areale, in das sensomotorische Netzwerk der Patientengruppe mit einbezogen werden (anteriorer shift).

Der Vergleich des frontalen Netzwerkes zeigte eine erhöhte Konnektivität der Patienten umschrieben im anterioren Cingulum. Mohammadi et al. [2009a] konnten für dieses Netzwerk keine Gruppenunterschiede zeigen. Agosta et al. (Agosta et al. [2012]) erwiesen im rechten frontoparietalen Netzwerk eine verminderte Konnektivität im Bereich der Insula und eine erhöhte Konnektivität im rechten Gyrus angularis. Auch ergab sich eine positive Korrelation zwischen ALSFRS-r und der Konnektivität des rechten Praecuneus und

des linken Cuneus. Die Ergebnisse von Agosta et al. sind bezüglich des frontalen Netzwerkes nicht direkt mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar, da hier lediglich ein gesamtfrontales Netzwerk betrachtet wurde und Agosta rechts und links fronto-parietale Netzwerke in die Untersuchung einbezogen. Interessant wäre an dieser Stelle ein Vergleich einer Patientengruppe, welche sich nur aus Patienten mit ALS und frontotemporaler Demenz rekrutiert. Da dies aber der kleinere Anteil der Patienten ist und diese Patienten zum Teil nur bedingt einwilligungsfähig sind, ist es sehr schwierig eine solche Analyse durchzuführen.

Der Vergleich des visuellen Netzwerkes zeigte erstaunlich ausgedehnte Veränderungen (siehe Abbildung 34). So wurde eine vermehrte Konnektivität des posterioren oder visuellen Netzwerkes der Patienten im Bereich bis BA 10 (präfrontaler Kortex), BA 7 (sekundär sensomotorischen Kortex), BA 21 und 22 (mittlerer und oberer Temporaler Gyrus) und in BA 31 (hinteres Cingulum) dargestellt. Die ausgeprägtesten Veränderungen ließen sich in einem Cluster in BA 22 rechts noch bei $p < 0,01$ nachweisen, dieses entspricht Teilen des Wernicke-Areals hin zu den Gyrus temporalis transversi (BA 41, Heschl'sche Querwindung, primäre Hörrinde). Worin die Bedeutung dieser ausgedehnten Veränderungen liegt ist unklar. Eine mögliche Verfälschung, insbesondere des visuellen Netzwerkes, durch Öffnen der Augen während der Messung soll an dieser Stelle erwähnt werden. Aber dennoch ist davon auszugehen, dass auch dieser Fehler für Kontrollen und Patienten als gleich verteilt anzunehmen ist, und somit kaum verantwortlich für die Gruppenunterschiede sein kann (keine Veränderung in den Vorversuchen innerhalb der Kontrollgruppe). Sind die abgebildeten Gruppenunterschiede tatsächlich krankheitsbedingt, liegt ein möglicher Erklärungsansatz darin, dass dem menschlich Gehirn zur Kompensation von Ausfällen im (sekundär) visuellen System weit ausgedehntere Ressourcen zur Verfügung stehen, als dies in anderen Bereichen, zum Beispiel im motorischen System, der Fall ist. Betrachtet man die ALS als multisystem-Degeneration, erklärt sich durch die unterschiedliche Kompensationskapazität auch, dass im Rahmen der ALS nicht von visuellen Einschränkungen berichtet wird. Jedoch könnte eine gezielte Testung der visuellen Fähigkeiten der Patienten, zum Beispiel das Erkennen von komplexen Formen oder Gegenständen in einer bestimmten Zeit, darüber Aufschluss geben, ob das visuelle System der ALS Patienten tatsächlich durch die Erkrankung unbeeinträchtigt bleibt.

6.2.2 Vergleiche nach ALSFRS-r stratifizierten Gruppen nach Schweregrad

Der Goldstandard zur Untersuchung der Schweregrad-abhängigen Entwicklung der RSN ist die Follow-up-Untersuchung an der gleichen Patientenkohorte nach einem entsprechend lang gewählten Zeitraum. Auch im Rahmen dieses Projektes wurde versucht, Patienten

mehrfach zur Gewinnung solcher Daten zu messen. Es liegt aber in der Natur der Erkrankung, dass die ALS rasch fortschreitet und die Patienten in den allermeisten Fällen nicht für eine erneute Untersuchung zur Verfügung stehen. Somit war es nicht möglich, eine ausreichend große Follow-up-Kohorte zu rekrutieren. Folglich muss sich, um die Auswirkung des Krankheitsstadiums auf RSN einschätzen zu können, anderer Strategien bedient werden. Eine Option ist es, die Patienten nach dem Schweregrad ihrer Erkrankung zum Zeitpunkt der Messung zu unterteilen. Mohammadi et al. [2010] verfolgten einen ähnlichen Ansatz, um bei Aufgaben-korrelierten f-MRT-Untersuchungen an 22 ALS-Patienten neuroplastische Umbauvorgänge im Krankheitsverlauf einschätzen zu können. Dabei wurde die Patientengruppe in drei Untergruppen nach Schweregrad unterteilt. Das experimentelle Design sah Fingerstreckaufgaben und die f-MRT gestützte Messung des aktivierten motorischen Areals bei Kontrollen und den drei Patientengruppen vor. Mohammadi et al. konstatierten einen zweiphasigen Kompensationsprozess. In dessen erster Phase, in welcher die Patienten im Vergleich mit Kontrollen noch kaum Einschränkungen der Muskelkraft aufweisen, vergrößerte sich der für die Ausführung der Fingerübung benötigte Kortexbereich, wogegen die Signalstärke im Vergleich mit Gesunden gleich blieb. In der zweiten Phase, bei den Patienten mit deutlich geschwächter Muskulatur und Atrophien, wuchs das aktivierte Areal nicht weiter an, allerdings verringerte sich die Aktivität in diesem Bereich, was als Korrelat des Neuronenverlustes gedeutet wurde. Das Anwachsen des aktivierten Areals wird hier in zweierlei Hinsicht interpretiert. Zum einen wird der Effekt der Kompensation des Neuronenverlustes der ursprünglich benutzen Areale verantwortlich gemacht. Zum anderen wird der Verlust von inhibitorischen GABA-ergen oder Parvalbumin-positiven Interneuronen im Rahmen der ALS als Verursacher in Betracht gezogen. (Vergleiche hierzu auch Turner and Kiernan [2012]).

Die Subgruppen der vorliegenden Arbeit waren hinsichtlich der Geschlechterverteilung und der kognitiven Leistungsfähigkeit gut vergleichbar. Die Gruppe der schwerer betroffenen Patienten war im Durchschnitt elf Jahre älter als die der Kontrollen und 13 Jahre älter als die Gruppe der leicht betroffenen ALS-Patienten. Da angenommen werden kann, dass der geringe Altersunterschied, wie die Vorversuche innerhalb der Kontrollgruppe gezeigt haben und wie unter 6.1.2 erläutert wurde, keine relevanten Auswirkungen auf die Ausbildung von RSN haben, wird dieser hier nicht berücksichtigt.

In den vier betrachteten Netzwerken wurden in der Gruppe der leicht betroffenen Patienten versus Kontrollen deutliche Konnektivitätsunterschiede gefunden. Die Gründe hierfür liegen eventuell darin, dass sich zwar bereits erhebliche neuronale Umstrukturierungsprozesse abgespielt haben und diese gut abgebildet werden können, aber die Ausbildung der RSN immer noch in einem ausreichenden und abgrenzbaren Maße stattfindet. In der Gruppe

der schwer betroffenen Patienten ist die Umstrukturierung bereits so weit fortgeschritten, dass es für die Analysesoftware zunehmend schwieriger wurde, die einzelnen unabhängigen Komponenten innerhalb der Gruppe abzugrenzen. So konnten für die Gesamtgruppe aus 40 Kontrollen und 20 leicht betroffenen ALS-Patienten alle Netzwerke, ähnlich wie diese für die Kontrollgruppe gezeigt wurden, dargestellt werden, während dies für die Gruppe aus 40 Kontrollen und 20 schwer betroffenen Patienten zumindest für das frontale Netzwerk nicht mehr gelang. Auch war es nicht mehr möglich, für den Gruppenvergleich der schwer betroffenen Patienten versus Kontrollen signifikante Cluster erhöhter Konnektivität abzugrenzen. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass der neuronale Kompensationsprozess, der zur flächenhaften Ausdehnung der RSN führt, zwar je nach Netzwerk eine bestimmte Tendenz zur Einbeziehung einiger Nachbar-Areale aufweist, sich aber keinesfalls auf genau umschriebene Hirnareale festlegen lässt. Betrachtet man beispielsweise die Abbildungen 36 und 40, so wird deutlich, wie sich das motorische Netzwerk der Patienten immer mehr nach frontal ausdehnt. Anfänglich findet dieser Prozess scheinbar räumlich noch so umschrieben statt, dass es mit den verwendeten Mitteln möglich war, die erhöhte Konnektivität in den zur Kompensation genutzten Hirnbereichen signifikant nachzuweisen. Schreitet die ALS jedoch fort, wird quasi der gesamte frontale Kortex, vom Sulcus centralis bis zum anterioren Pol benötigt, um eine Rest-Funktion des sensomotorischen Netzwerkes zu gewährleisten. Die Veränderungen in der Konnektivität sind in späten Stadien der ALS so disseminiert, dass sie nicht mehr als signifikantes Cluster zur Darstellung kommen. Bezieht man die Ergebnisse und Thesen von Mohammadi et al. [2010] mit ein, kann man auch für die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation postulieren, dass es zunächst zu einer flächenhaften Ausdehnung der Netzwerke bei offenbar guter Signalintensität kommt. In den fortgeschrittenen Stadien der ALS sind die RSN jedoch scheinbar flächenhaft erheblich ausgedehnt, dafür aber deutlich schwieriger messbar. Man kann sagen, das Netzwerk bläht sich auf und verwässert. Für das frontale Netzwerk ist dieser Prozess möglicherweise so ausgeprägt, dass die Darstellung dieses Netzwerkes an vielen Stellen nicht mehr möglich war.

Der Vergleich *Kontrollen gegen leicht betroffene Patienten* erbrachte in allen vier betrachteten Netzwerken ausgedehnte Veränderungen. Alle Netzwerke der Patienten zeigen im Vergleich mit den Kontrollen eine erhöhte Konnektivität in den Nachbararealen der Kernbereiche der Netzwerke bzw. einen anterioren shift. Umgekehrt erbrachte der Vergleich Kontrollen größer Patienten kaum signifikante Ergebnisse. Im Vergleich hierzu konnten in der *Gruppenanalyse Kontrollen versus schwer betroffene Patienten* keinerlei Gruppenunterschiede dargestellt werden. Weder der Vergleich Kontrollen größer Patienten, noch der Vergleich Patienten größer Kontrollen erbrachte signifikante Ergebnisse. Auch war die Darstellung der Netzwerke insgesamt deutlich schwerer, bzw. für das frontale Netzwerk

nicht mehr möglich. Beide Analysen zeigen, wie oben erläutert, die zunächst stattfindende flächenhafte Ausdehnung der RSN. Im weiteren Fortgang der ALS kommt es dann zu einer so erheblichen Verwässerung der Netzwerke, dass die Netzwerke der Patienten mit weit fortgeschrittener Erkrankung kaum mehr messbar sind. Hier decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sehr gut mit denen der aufgaben-korrelierten f-MRT-Studie von Mohammadi et al. [2010].

Im *direkten Vergleich der Patientengruppen „leicht betroffen“ versus „schwer betroffen“* konnten nur das DMN, das frontale Netzwerk und das visuelle Netzwerk abgegrenzt werden. Ein sensomotorisches Netzwerk kam nicht mehr zur Darstellung. Hervorzuheben ist, dass insbesondere im DMN die Konnektivität der leicht betroffenen Patienten in den Kern- und Randbereichen des Netzwerkes signifikant höher gemessen wurde, als die der schwer betroffenen Patienten. Die Ursache hierfür liegt vermutlich darin, dass die Kompensationsvorgänge am Anfang der Erkrankung noch räumlich abgegrenzter stattfinden und somit noch besser messbar sind als im Spätstadium. Ist die ALS fortgeschritten, dehnt sich das Netzwerk räumlich weit aus, besitzt aber vermutlich insgesamt eine geringere Konnektivität. Auch die Ergebnisse des frontalen und vor allem des visuellen Netzwerkes legen diese Vermutung nahe, auch wenn im frontalen Netzwerk keine signifikanten Unterschiede gemessen wurden. Die als signifikant gemessenen Cluster des visuellen Netzwerkes können zum Teil dem Thalamus und damit auch dem visuellen System zugeordnet werden. Jedoch sollte bei der insgesamt schlechten Darstellung des visuellen Netzwerkes, auch in Betracht gezogen werden, dass insbesondere die frontalen Cluster als Artefakt gewertet werden müssen. Insgesamt ist zu diesem Gruppenvergleich zu erwähnen, dass zum einen die Gruppenstärke durch das Teilen der Patientenkohorte in zwei Teile und das Weglassen der Kontrollprobanden deutlich verkleinert wurde. Zum anderen erschwert es die alleinige Messung von Patienten, bei denen sich die RSN undeutlicher abgrenzen lassen, die einzelnen Netzwerke und die signifikanten Gruppenunterschiede darzustellen. Beide vorgenannten Gründe erlauben es nur, die Ergebnisse als Indizien für das beschriebene Verhalten der RSN einzuordnen. Erneute Analysen mit deutlich größeren Subgruppen sind an dieser Stelle wünschenswert.

6.2.3 Vergleiche der Subgruppen nach vorrangig betroffener Körperregion

Die Analysen dieser Vergleiche dienen dazu, eventuell bestehende Unterschiede hinsichtlich der klinisch einteilbaren Subgruppen „flail arm“, „flail leg“, „Extremitäten gesamt“ und „bulbär“ zu ermitteln. Durch die Unterteilung in diese Subgruppen werden die zu analysierenden Gruppen folglich wesentlich kleiner, als in der Analyse der gesamten Patientengruppe versus Kontrollen. Dies erschwert die Ermittlung signifikanter Gruppenun-

terschiede. Auch war es nicht möglich, eine klinische Subgruppe mit führender thorakaler Symptomatik zusammenzustellen. Aus Tabelle 3 wird deutlich, dass nahezu alle eingeschlossenen Patienten elf oder die vollen zwölf Punkte des Subscores für Atmung und thorakale Symptomatik erreichen. Die Ursache hierfür liegt darin, dass es für Patienten mit thorakaler Schwäche und führender Symptomatik der Atmung schlicht nicht möglich ist, eine Stunde Untersuchungszeit ohne assistierte Beatmung flach liegend im MRT zu verbringen. Davon abgesehen, dass ein erheblicher technischer Aufwand notwendig wäre und ein erhöhtes patientenseitiges Risiko für Untersuchungen am beatmeten und gegebenenfalls narkotisierten Patienten bestünde, wären auch die so erhaltenen Restingstate Daten - da Narkose und Beatmung die Definition des wachen Patienten ausschließen - nicht verwertbar. Möglich wäre eine Kohorte aus tracheotomierten und assistiert beatmeten ALS-Patienten, diese konnte aber aus dem zur Verfügung stehenden Krankengut nicht rekrutiert werden. Somit sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass die Subgruppe der Patienten mit thorakal führender Symptomatik im Allgemeinen in MRT-Studien zu ALS in geringerem Maße enthalten ist, als die anderen Subgruppen.

Im Rahmen dieser Studie wurden zwei Ansätze zur Analyse der Subgruppen verfolgt. Im ersten wurde eine jede der drei gebildeten Untergruppen gegen die Kontrollen verglichen. Dieser Ansatz bot aufgrund des hohen Kontrollenanteils in der Gesamtkohorte die besseren Aussichten, die gesuchten RSN darzustellen. Der zweite Ansatz vergleicht direkt die Patienten der Subgruppen untereinander. In diesem Fall besteht die Gesamtkohorte nur noch aus Patienten. Es ist demnach anzunehmen, dass bei allen Probanden eines solchen Vergleiches die zu analysierenden RSN erkrankungsbedingt bereits erheblich geschädigt bzw. verändert sind. Dies sollte demnach dazu führen, dass die RSN in solchen Analysen schwierig darstellbar sind.

Der *Vergleich Kontrollen versus Patienten mit vorrangiger Symptomatik der oberen Extremität (flail arm)* erbrachte für das sensomotorische Netzwerk und für das frontale Netzwerk keine signifikanten Gruppenunterschiede. Für das DMN und das visuelle Netzwerk wurde insbesondere in den Überlagerungsbildern (siehe Abbildung 42 und 45) eine deutliche flächige Ausdehnung der Netzwerke gezeigt, auch wenn diese nur in kleinen Bereichen signifikant war. Auch der Vergleich *Kontrollen versus Patienten mit vorrangiger Symptomatik der unteren Extremität (flail leg)* erbrachte nur wenig signifikante Ergebnisse. So wurde für das DMN eine signifikante Zunahme der Konnektivität im vorderen Cingulum und in den okzipitalen Randbereichen des Netzwerkes (im Praecuneus) ersichtlich. Auch hier zeigte sich in den Überlagerten Darstellungen mit dem jeweiligen Netzwerk der Kontrollen und dem darüber gelegten Netzwerk der Patienten eine erhebliche räumliche Ausdehnung aller betrachteten Netzwerke der Patienten, auch wenn diese nur an wenigen Stellen signifikant ist (siehe jeweils die unteren Reihen der Abbildungen 46, 47, 48 und 49). Im *Vergleich*

der gesamten Patientengruppe mit führender Symptomatik der Extremitäten versus gesunde Kontrollen stellten sich signifikante Gruppenunterschiede in okzipitalen Clustern des DMN der Patienten größer der Kontrollen dar. Die Vergleiche des sensomotorischen Netzwerkes, des visuellen Netzwerkes und des frontalen Netzwerkes erbrachten trotz der nun angehobenen Gruppenstärke von 14 bzw. 13 Patienten auf 27 Patienten keine signifikanten Ergebnisse. Auch in diesem Gruppenvergleich können die überlagerten Darstellungen der Netzwerke als Indiz für eine Ausdehnung der Netzwerke auf Umgebungsstrukturen herangezogen werden, ein signifikanter Nachweis gelang jedoch nicht.

Die *Analyse der Patienten mit führend bulbärer Symptomatik versus gesunde Kontrollen* zeigte die ausgeprägtesten Veränderung im Vergleich der Analysen der Subgruppen nach vorrangig betroffener Körperregion. Aus den Tabellen 22 bis 25 ist zu entnehmen, dass die anderen Parameter für diese Analyse, wie Alter, kognitive Leistungsfähigkeit Geschlechterverhältnis und Schweregrad der ALS annähernd gleich verteilt sind. Ein eindeutig frontales Netzwerk konnte erneut nicht dargestellt werden. Das sensomotorische Netzwerk der bulbären Kohorte zeigte eine deutliche und signifikante Ausweitung nach frontal. Die Bereiche erhöhter Konnektivität des Präcuneus im DMN lassen sich hier weniger deutlich als in den Analysen Kontrollen versus Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten nachweisen. Auch zeigte das DMN große Bereiche mit signifikant erhöhter Konnektivität der Patienten im Übergang des Parietal- zum Okzipitallappen (siehe Abbildung 54). Auch für das visuelle Netzwerk dieser Analyse wurden bei $p < 0.05$ ausgedehnte Bereiche mit erhöhter Konnektivität der Patienten, über den gesamten Okzipitallappen verteilt, festgestellt. Aussagen zum visuellen Netzwerk wurden in der früheren Literatur in Bezug auf ALS kaum getroffen. Lulé et al. (Lulé et al. [2010]) applizierten in einer f-MRT-Studie an 14 ALS-Patienten diesen visuelle Reize und haben in der Kontrollgruppe eine erhöhte Aktivität im Okzipitallappen (BA 19) als Reizantwort messen können. An der gleichen Patientenkohorte wurden durch DTI-Analysen Schäden an Fasertrakten des visuellen Systems nachgewiesen. Beide Messungen beziehen sich nicht auf RSN-Analysen, zeigen aber eine Mitbeteiligung des visuellen Kortex bei der ALS. Folglich sind auch Veränderungen des visuellen RSN zu erwarten. In der vorliegenden Studie wurden diese Veränderungen in mehreren Vergleichen demonstriert (siehe Abbildungen 34, 38). In der Aufschlüsselung nach Subgruppen waren jedoch die Veränderungen des visuellen Netzwerkes der bulbär führenden Patienten mit Abstand am deutlichsten (Abbildung 56).

Als weiterer Ansatz des Vergleichs nach betroffener Körperregion wurden direkt die *Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten gegen die Patienten mit führender bulbärer Symptomatik* verglichen. In diesem Vergleich waren zum einen die Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten nach ihrer Anzahl stärker vertreten, zum anderen war auch die Geschlechterverteilung stark zu den männlichen Probanden

in der Extremitätengruppe hin verschoben. Nach Alter, Händigkeit, kognitiver Leistung und ALSFRS-r waren beide Gruppen gut vergleichbar (siehe Tabelle 27). Ein frontales Netzwerk wurde in dieser Analyse nicht identifiziert. Auch wurden in dieser Versuchsanordnung weder hinsichtlich der Flächenausdehnung noch hinsichtlich einzelner Cluster erhöhter Konnektivität Gruppenunterschiede dargestellt.

Zusammenfassend zeigte sich hinsichtlich der Analysen der Subgruppen, dass es mit einer kleiner werdenden Gruppenstärke schwieriger wurde, signifikante Aussagen zu Veränderungen der RSN in Abhängigkeit des klinischen Subtypes zu treffen. Sicherlich wären Gruppenstärken von 40 Probanden pro Gruppe realistisch, um derartige Aussagen vernünftig untermauern zu können. Für die Ergebnisse dieser Studie wurde zumindest der hohe Grad der Veränderung der Patienten mit bulbär führender Symptomatik deutlich. Dies legt nahe, dass diese Subgruppe auch einen wesentlichen Anteil der Veränderungen der Konnektivität in der Hauptgruppenanalyse mit allen 40 Patienten stellt. Allerdings spielen sich diese Veränderungen, verglichen mit den Patienten der Extremitätengruppe, wiederum auf so geringem Niveau ab, dass eine Abgrenzung zu dieser Gruppe im direkten Vergleich nicht mehr möglich war. Dies kann als Indiz dafür gesehen werden, dass der Krankheitsfortschritt der größere Einflussfaktor auf die veränderte Ausbildung der RSN ist. Der klinisch führende Ausprägungstyp ist hinsichtlich der Veränderungen der RSN also dem Erkrankungsfortschritt nachgeordnet.

Kollewe et al. (Kollewe et al. [2011]) versuchten an 20 ALS-Patienten (davon elf mit bulbärer Symptomatik), im Vergleich mit Kontrollen, in einer aufgabenkorrelierten f-MRT-Studie Unterschiede hinsichtlich der für Hand- und Zungenbewegungen benötigten Areale darzustellen. Patienten mit bulbärer Symptomatik zeigten, im Gegensatz zu gesunden Kontrollen und zu Patienten ohne bulbäre Symptomatik, eine erniedrigte kortikale Aktivität in den für die Zungenbewegungen verantwortlichen Cortexarealen. Patienten ohne bulbäre Symptomatik wiesen bei Versuchen mit Handbewegungen eine im Vergleich zu Kontrollen angestiegene Aktivität in den verantwortlichen Arealen auf. Zwar ist auch diese Studie zu klein, um wirklich valide Daten zu liefern. Dennoch kann, zumindest tendenziell, daraus abgeleitet werden, dass sich auf Grundlage des BOLD-Effektes in f-MRT-Studien, Aussagen über unterschiedliche pathophysiologische Abläufe zwischen Patienten mit und ohne bulbärer Symptomatik treffen lassen. Interessant ist auch der Erklärungsansatz, den Kollewe et al. vorschlagen. Demnach ist das Kompensationspotential der für die Extremitäten verantwortlichen Kortextbereiche deutlich größer, als das der bulbären Areale, da die jeweiligen motorischen Einheiten in den bulbären Bereichen bereits von vornherein wesentlich kleiner sind, als jene für die Muskulatur der Extremitäten. Dies könnte auch die Erklärung für die in der vorliegenden Studie gefundenen Gruppenunterschiede zwischen bulbär führenden Erkrankungsverläufen und jenen mit führender Symptomatik

der Extremitäten hinsichtlich der RSN liefern. Wie oben beschrieben, ergaben sich die deutlichsten Gruppenunterschiede in einer erhöhten Konnektivität der bulbären Patienten gegenüber den Kontrollen in den Randbereichen der jeweiligen Netzwerke. Erklärt werden könnte dieses Verhalten dadurch, dass es den Patienten mit vorrangig führender Symptomatik der Extremitäten besser gelingt, den durch die ALS eingetretenen Neuronen- und Motorneuronenverlust zu kompensieren. Die erhöhten Kompensationsreserven der Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten ergeben sich aus den von vornherein größeren motorischen Einheiten, welche Grundlage für die Symptome der Patienten aber auch für die Veränderungen der RSN bilden. Der Ausfall von Motorneuronen, welche für Zungen- und Schlundmuskulatur zuständig sind, führt hingegen zum sofortigen Ausfall der gesamten motorischen Einheit und zur raschen bulbären Symptomausprägung. Der Ausfall dieser Neurone kann nicht mehr im Netzwerk selbst kompensiert werden und es werden folglich mehr Neurone, als dies bei den Patienten mit weniger stark ausgeprägten bulbären Symptomen der Fall ist, in angrenzenden Bereichen zur Aufrechterhaltung der Netzwerkfunktion einbezogen.

7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Das Verhalten von RSN bei ALS gibt interessante Einblicke in die Plastizität und in Kompensationsmechanismen des menschlichen Gehirns. Auf der einen Seite lassen sich mit dieser Technik pathophysiologische Abläufe im Rahmen der ALS darstellen. So wurde deutlich, dass die Konnektivität in den Randbereichen der ursprünglichen Netzwerke ansteigt. Damit wird gezeigt, dass diese Bereiche in das jeweilige RSN mit einbezogen wurden, um dessen Funktion aufrecht zu erhalten. Auf der anderen Seite wurde auch verdeutlicht, dass RSN einen wesentlichen Teil der Ruheaktivität des menschlichen Gehirns darstellen, da bei einer so erheblichen neuronalen Schädigung, wie sie bei der amyotrophen Lateralsklerose vorzufinden ist, die Energie für ausgedehnte Umbauvorgänge aufgewandt wird, um die Funktion der Netzwerke zu erhalten.

Bezüglich der eingangs aufgestellten Fragen können folgende Antworten zusammengefasst werden:

1. *Bilden sich Restingstate Networks bei an ALS erkrankten Patienten prinzipiell in ähnlicher Weise aus wie dies bei gesunden Probanden geschieht?*

Die Ausbildung neuronaler Netzwerke während der Ruheaktivität des menschlichen Gehirns findet bei Patienten, welche unter ALS leiden, prinzipiell genauso statt wie bei gesunden Probanden. Zumindest in den früheren Stadien der Erkrankung können die gleichen RSN wie bei gesunden Kontrollen nachgewiesen werden. Im weiter fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung wird es zunehmend schwieriger, das sensomotorische und das frontale Netzwerk abzugrenzen.

2. *Welche Bereiche werden für die Kompensation des Verlustes an neuronaler Kapazität in den Ursprungsbereichen der RSN genutzt?*

Es wurde deutlich anhand der erhöhten Konnektivität der Nachbarbereiche der ursprünglichen Netzwerke gezeigt, dass diese Areale zur Aufrechterhaltung der Netzwerke mit einbezogen werden. Dies kann als Kompensationsprozess aufgefasst werden. Insbesondere in Bezug auf das sensomotorische Netzwerk lässt sich ein anteriorer Shift, ähnlich wie dies bereits in aufgabenkorrelierten f-MRT Studien gezeigt wurde, darstellen.

3. *Sind der Kompensationsmechanismus und dessen Erfolg Abhängig vom Krankheitsstadium der ALS?*

Die Ausprägung der Veränderung der RSN bei Amyotropher Lateralsklerose sind sehr wohl abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Jedoch ist dieser Prozess nicht ohne Weiteres linear darstellbar, da bei Erkrankungsbeginn zunächst eine erhebliche anatomische Ausdehnung der Netzwerke in deren Randbereiche stattfindet.

Im Verlauf kommt es dann zu einer deutlichen Signalminderung der gesamten Netzwerke, so dass deren Darstellung erschwert wird.

4. *Lässt sich eine veränderte Ausprägung der RSN bei verschiedenen Subgruppen der ALS-Patienten, unterteilt nach vorrangig betroffener Körperregion, darstellen?*

Aufgetrennt nach Subgruppen und unterteilt nach führender Symptomatik, wurden die ausgeprägtesten Gruppenunterschiede zu den gesunden Kontrollen in der Subgruppe der Patienten mit bulbär führender Symptomatik nachgewiesen. Jedoch scheint es so, dass die Veränderungen aufgetrennt nach Subgruppen den Veränderungen nach Schweregrad nachrangig sind.

Aus Sicht der einzelnen Netzwerke betrachtet ist für das Default Mode Network eine konstante Darstellung über alle Krankheitsstadien und alle Subgruppen zu finden. Das DMN erfährt im Krankheitsverlauf eine erhebliche flächenhafte Ausdehnung, welche insbesondere in den okzipitalen Anteilen signifikant wird. Das sensomotorische Netzwerk zeigt, wie sich bereits aus vorangegangenen, aufgabenkorrelierten f-MRT-Arbeiten vermuten ließ, einen deutlichen anterioren shift. Werden allein Patienten gemessen, ist es in dieser Arbeit mittels FSL kaum gelungen, ein eindeutiges sensomotorisches Netzwerk darzustellen. Das frontale Netzwerk sollte im Rahmen dieser Arbeit wegen des gegenwärtig hohen Interesses bezüglich ALS und frontotemporaler Demenz mit einbezogen werden. Auch hier zeigt sich eine flächenhafte Ausdehnung des Netzwerkes mit zunehmend erschwerter Darstellbarkeit im Krankheitsverlauf. Das visuelle oder posteriore Netzwerk sollte im Rahmen dieser Arbeit zunächst als „Kontrolle“ bei zu erwartenden Unterschieden im DMN und im sensomotorischen Netzwerk mit verglichen werden. Erstaunlicherweise stellten sich im visuellen Netzwerk teils ausgeprägte und signifikante Veränderung unter teilweiser Eineziehung frontaler Hirnareale, des Thalamus und der Basalganglien dar. Diese Ergebnisse sollten ggf. weitere Untersuchungen, insbesondere gezielte neuropsychologische Testungen der visuellen Fähigkeiten der ALS-Patienten, anregen. Auch wären die (evtl. unveröffentlichten) Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen auf diesem Gebiet interessant.

Insgesamt lässt sich bei allen vier beobachteten Netzwerken zunächst eine flächige Größenzunahme der RSN darstellen, mit anfangs signifikanten Gruppenunterschieden in den Randbereichen der Netzwerke mit dort erhöhter Konnektivität der Patienten. Im Verlauf verwässern die Netzwerke deutlich, zum Teil so weit, dass eine Darstellung nicht mehr möglich war. Diese Ergebnisse decken sich mit den von Mohammadi et al. (*Mohammadi et al. [2010]*) gemachten Beobachtungen in aufgabenkorrelierten f-MRT-Studien.

Im Rahmen dieser Studie konnten die Kompensationsprozesse der RSN bei ALS zwar schon recht gut dargestellt werden, jedoch ergibt sich, gerade aus der Modalität der Datenerhebung, noch erhebliches Optimierungspotenzial. Diese Studie entstand in einem multimodalen Setting. Dieses wurde zur Analyse der Möglichkeiten MRT-gestützter Diagnostik bei ALS konzipiert. Wie aus 4.1.2 hervorgeht, wurden während der Untersuchung verschiedene MRT-Sequenzen aufgenommen. Die gesamte Untersuchungszeit betrug somit etwa eine Stunde im Scanner, was nicht nur für die schwerstkranken Patienten, sondern häufig auch für die gesunden Kontrollen, eine absolute zeitliche Obergrenze darstellte. Im Ergebnis mussten bei der Datenerhebung einige Kompromisse eingegangen werden. So wurde die Restingstate-Sequenz nicht in optimaler zeitlicher Ausdehnung gefahren und auch wurde auf die konstante Miterfassung des Kleinhirns und des Hirnstamms keinen Wert gelegt. Dies führte in der Analyse der Daten zu Schwierigkeiten, insbesondere bei der Registrierung in den MNI-Standardraum. Weiter erschwert wurde die Registrierung durch die Optimierung der T1-Daten hinsichtlich der späteren Auswertung mit voxelbasierter Morphometrie (SPM, siehe 2.6.4.1.1). Daraus folgte im vorliegenden Fall ein für FSL schlecht verwertbarer grau/weiß Kontrast der T1 Bilder und wiederum eine erschwerte Registrierung der Restingstate-Daten auf das MNI-Template. Beide Punkte könnten in einer reinen Restingstate-Studie sicherlich für die Auswertung mit FSL optimiert werden. Auch ist es möglich, in einem Drei-Tesla-Scanner die Messzeit und damit die Belastung für die Probanden deutlich zu reduzieren, bzw. die anatomische Auflösung zu erhöhen.

Das multimodale Setting dieser Studie gibt aber auch Möglichkeiten für eine weitergehende Datenanalyse. So könnten in weiterführenden Arbeiten die Ergebnisse des Restingstate zum Beispiel mit Veränderungen der weißen Substanz aus der VBM-Analyse korreliert werden. Auch die Betrachtung der DTI-Daten und die sich daraus ableitende Darstellung der veränderten Faserverläufe der weißen Substanz sind eventuell als anatomisches Korrelat der vermehrten Konnektivität der RSN nachweisbar. Ein technischer Ansatz hierzu wurde zum Beispiel von Teipel et al. [2010] publiziert. In Bezug auf ALS untersuchten Verstraete et al. [2010] in einen kombinierten Ansatz das motorische System einer kleinen Gruppe von zwölf ALS-Patienten. Neben der Messung der Dicke der grauen Substanz kamen auch DTI und Restingstate-Analysen zum Einsatz. Es konnten aber, vermutlich aufgrund der kleinen Versuchsgruppe, gerade hinsichtlich des Restingstate keine signifikanten Aussagen getroffen werden. Dennoch ist es dieser Ansatz sicher Wert, ihm mit einer großen Versuchsgruppe und mit verfeinerten Analyseverfahren nachzugehen. Agosta et al. (Agosta et al. [2011]) untersuchten in einem kombinierten Verfahren 26 ALS-Patienten im Vergleich mit gesunden Kontrollen hinsichtlich des sensomotorischen Netzwerkes. Neben der DTI-Analyse wurde der Restingstate mittels der sogenannten REST-software (<http://resting-fmri.sourceforge.net/>) ausgewertet, welche einen seed-based Analyseansatz verwendet. Mit

dieser Methode wurden für unkorrigierte p-Werte Bereiche im Gyrus cinguli und im Gyrus parahippocampalis Bereiche mit erhöhter Konnektivität der Patienten ausgemacht. Trotz der relativ großen Patientengruppe sind die Ergebnisse aber in ihrer Ausdehnung und Plausibilität kaum mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar. Die Ursache dafür liegt vermutlich in der verwendeten Software.

Folglich wäre von Interesse, welche Ergebnisse auf Grundlage einer einheitlichen Datenmenge mit den unterschiedlichen verfügbaren Analyseverfahren erzielt werden können. Zum Thema Restingstate und ALS existieren zwar nur vergleichsweise wenige Studien und man sollte meinen, es ist leicht, diese zusammenzufassen. Es gestaltet sich aber als sehr schwierig, die einzelnen Studien miteinander zu vergleichen, da eine jede Studie eine eigene Technik und andere Software als Grundlage der Datenanalyse verwendet. Es ist somit kaum möglich, die Stärken und Schwächen der einzelnen Programme miteinander zu vergleichen. Da es aber üblich zu sein scheint, dass jedes der forschenden Zentren sich mehr auf eine Analysetechnik spezialisiert, wäre eine vergleichende multizentrische Studie, auf Basis eines gemeinsamen Datenpaketes, ein sehr aufschlussreiches Projekt.

Literatur

S. Abrahams, L. H. Goldstein, A. Simmons, M. Brammer, S. C. R. Williams, V. Giampietro, and P. N. Leigh. Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Brain*, 127:1507–1517, 2004. doi: 10.1093/brain/awh170.

ACTS-Group. Acts-group and the als cntf treatment study (acts) phase i-ii study group the amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale: Assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 53 (2):141–147, 1996.

F. Agosta, P. Valsasina, M. Absinta, N. Riva, S. Sala, A. Prella, M. Copetti, M. Comola, G. Comi, and M. Filippi. Sensorimotor functional connectivity changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Cerebral Cortex*, 2011. doi: 10.1093/cercor/bhr002.

Federica Agosta, Maria Luisa Gorno-Tempini, Elisabetta Pagani, Stefania Sala, Domenico Caputo, Michele Perini, Ilaria Bartolomei, Maria Elena Fruguglietti, and Massimo Filippi. Longitudinal assessment of grey matter contraction in amyotrophic lateral sclerosis: A tensor based morphometry study. *Informa Healthcare - Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 10:168–174, 2009. doi: DOI:10.1080/17482960802603841.

Federica Agosta, Elisabetta Pagani, Melissa Petrolini, Maria P. Sormani, Domenico Caputo, Michele Perini, Alessandro Prella, Fabrizio Salvi, and Massimo Filippi. Mri predictors of long-term evolution in amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neuroscience*, 32:1490–1496, 2010. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07445.x.

Federica Agosta, Elisa Canua, Paola Valsasina, Nilo Riva, Alessandro Prella, Giancarlo Comi, and Massimo Filippi. Divergent brain network connectivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, april, 2012.

Ammar Al-Chalabi, Ashley Jones, Claire Troakes, Andrew King, Safa Al-Sarraj, and Leonard H. van den Berg. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*, 124:339–352, 2012. doi: 10.1007/s00401-012-1022-4.

John Ashburner and Karl J. Friston. Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage*, 11:805–821, 2000. doi: doi:10.1006/nimg.2000.0582.

Francesca Bagnato and Joseph A. Frank. The role of nonconventional magnetic resonance imaging techniques in demyelinating disorders. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 3:238–245, 2003.

Moshe Bar, Elissa Aminoff, Malia Mason, and Mark Fenske. The units of thought. *Hippocampus*, 17:420–428, 2007.

- Christian F. Beckmann, Marilena DeLuca, Joseph T. Devlin, and Stephen M. Smith. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Phil. Trans. R. Soc.*, 360:1001–1013, 2005a. doi: 10.1098/rstb.2005.1634.
- Christian F. Beckmann, Marilena DeLuca, Joseph T. Devlin, and Stephen M. Smith. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *fMRIB Technical Report TR05CB1*, 2005b.
- Christian F. Beckmann, Clare E. Mackay, Nicola Filippini, and Stephen M. Smith. Group comparison of resting-state fmri data using multi-subject ica and dual regression. *OHBM*, page Poster, 2009.
- G. Bensimon, L. Lacomblez, V. Meininger, and the ALS/Riluzole Study Group. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 330:585–591, 1994.
- B. Biswal, Yetkin FZ., Haughton VM, and Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn Reson Med.*, 34:537–41, 1995.
- Matthew Brett, Ingrid S. Johnsrude, and Adrian M. Owen. The problem of functional localization in the human brain. *nature*, 3:243–249, 2002. doi: DOI:10.1038/nrn756.
- Brooks, Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, and the E1 Escorial "Clinical Limits of Amyotrophic Lateral Sclerosis" Workshop Contributors. E1 escorial world federation of neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 124:96—107, 1994.
- Benjamin Rix Brooks, Robert G Miller, Michael Swash, and Theodore L Munsat. El escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS and other motor neuron disorders*, 1:293–299, 2000.
- M. De Carvalho and Michael Swash. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of el escorial criteria for als diagnosis. *Informa Healthcare*, 10:53–57, 2009. doi: DOI: 10.1080/17482960802521126.
- Jesse M. Cedarbaum and Nancy Stambler. Performance of the amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale (alsfrs) in multicenter clinical trials. *Journal of Neurological Sciences*, 152 Suppl. 1:1–9, 1997.

- Jesse M. Cedarbaum, Nancy Stambler, Errol Malta, Cynthia Fuller, Dana Hilt, Barbara Thurmond, Arline Nakanishi, and BDNF ALS Study Group (Phase III). The alsfrs-r: a revised als functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *Journal of the Neurological Sciences*, 169:13–21, 1999.
- Catie Chang, Zhongming Liu, Michael C. Chen, Xiao Liu, and Jeff H. Duyn. Eeg correlates of time-varying bold functional connectivity. *NeuroImage*, 2013. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.049.
- Arnaud Charil, Massimo Corbo, Massimo Filippi, Chandrasekharan Kesavadas, Frederica Agosta, Elisabetta Munerati, Anna Gambini, Giancarlo Comi, Giuseppe Scotti, and Andrea Falini. Structural and metabolic changes in the brain of patients with upper motor neuron disorders: A multiparametric mri study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 10:269–279, 2009. doi: 10.3109/17482960902777339.
- Adriano Chio, Andrea Calvo, Cristina Moglia, Letizia Mazzini, Gabriele Mora, and PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82:740–746, 2011. doi: 10.1136/jnnp.2010.235952.
- CNTS-Group. Als cntf treatment study group a double-blind clinical trial of subcutaneous recombinant human ciliary neurotrophic factor (rhcntf) in amyotrophic lateral sclerosis. *NEUROLOGY*, 46:1244–1249, 1996.
- D.Louis Collins, Peter Neelin, Terrence M. Peters, and Alan C. Evans. Automatic 3-d intersubject registration of mr-volumetric in standardized talairach space. *Journal of computer assisted Tomography*, 18(2):192–205, 1994.
- Paulo Jannuzzi Cunha, Sergio Nicastrì, Arthur Guerra de Andrade, and Karen I. Bolla. The frontal assessment battery (fab) reveals neurocognitive dysfunction in substance-dependent individuals in distinct executive domains: Abstract reasoning, motor programming, and cognitive flexibility. *Addictive Behaviors*, 35:875–881, 2010. doi: 10.1016/j.addbeh.2010.05.005.
- Antônio J. da Rocha, Acary S. B. Oliveira, Ricardo B. Fonseca, Antônio C. M. Maia Jr., Renata P. Buainain, and Henrique M. Lederman. Detection of corticospinal tract compromise in amyotrophic lateral sclerosis with brain mr imaging: Relevance of the t1-weighted spin-echo magnetization transfer contrast sequence. *Am J Neuroradiol*, 25:1509–1515, 2004.

- DEGAM and Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Degam leitlinie nr. 12 demenz. 2008.
- Gwenaelle Douaud, Nicola Filippini, Steven Knight, Kevin Talbot, and Martin R. Turner. Integration of structural and functional magnetic resonance imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 134:3470–3479, 2011. doi: 10.1093/brain/awr279.
- B. Dubois, A. Slachevsky, I. Litvan, and B. Pillon. The fab a frontal assessment battery at bedside. *NEUROLOGY*, 55:1621–1626, 2000.
- EFNS, The EFNS Task Force on Diagnosis, and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Efn guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (mals) – revised report of an efns task force. *European Journal of Neurology*, 19:360–375, 2012.
- U. Ernemann, J. Trübenbach, H. Wiendl, A. Melms, and Th. Nägele. *MRT des Zentralnervensystems*. Thieme, 2006.
- M. Filippi, F. Agosta, S. Abrahams, F. Fazekas, J. Grosskreutz, S. Kalra, J. Kassubek and V. Silani, M. R. Turner, and J. C. Masdeu. Efn guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol.*, 17 (4):526–e20, 2010. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02951.x.
- N. Filippini, G. Douaud, C.E. Mackay, S. Knight, K. Talbot, and M.R. Turner. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, 75:1645–1652, 2010.
- Nicola Filippini, Bradley J. MacIntosh, Morgan G. Hough, Guy M. Goodwin, Giovanni B. Frisoni, Stephen M. Smith Paul M. Matthews Christian F. Beckmann, and Clare E. Mackay. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the apoe-4 allele. *PNAS*, 106:7209–7214, 2009.
- A. Flöel, H. Lohmann, and S. Knecht. Neuropsychologische störungen bei amyotropher lateralsklerose. *Nervenarzt*, 73:1144–1152, 2002. doi: DOI10.1007/s00115-002-1383-3.
- Marshall Folstein, Susan Folstein, and Paul McHugh. Mini-mental state a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiat. Res.*, 12:189–198, 1975.
- Michael D. Fox and Marcus E. Raichle. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *nature neuroscience*, 8:700–711, 2007.

- Robin I. Goldman, John M. Stern, Jerome Engel Jr., and Mark S. Cohen. Simultaneous eeg and fmri of the alpha rhythm. *Neuroreport*, 13(18):2487–92, 2002. doi: 10.1097/01.wnr.0000047685.08940.d0.
- Catriona D. Good, Ingrid S. Johnsrude, John Ashburner, Richard N. A. Henson, Karl J. Friston, and Richard S. J. Frackowiak. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14:21–36, 2001. doi: doi:10.1006/nimg.2001.0786.
- David I. Graham and Peter L. Lantos. *Greenfields Neuropathology*, volume 2. Hodder Arnold, 7 edition, 2002.
- Michael D. Greicius, Gaurav Srivastava, Allan L. Reiss, and Vinod Menon. Default-mode network activity distinguishes alzheimer’s disease from healthy aging: Evidence from functional mri. *PNAS*, 101:4637–4642, 2004.
- W. Grodd and C. F. Beckmann. Funktionelle mrt des gehirns im ruhezustand. *Der Nervenarzt*, 6:690–700, 2014. doi: 10.1007/s00115-014-4013y.
- Julian Grosskreutz, Joern Kaufmann, Julia Fraedrich, Reinhard Dengler, Hans-Jochen Heinze, and Thomas Peschel. Widespread sensorimotor and frontal cortical atrophy in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurology*, 6:17:000–000, 2006. doi: doi:10.1186/1471-2377-6-17.
- J. Han and L. Ma. Functional magnetic resonance imaging study of the brain in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chin Med Sci J.*, 21:228–33, 2006.
- Viktor Hartung, Tino Prell, Christian Gaser, Martin R. Turner, Florian Tietz, Benjamin Ilse, Martin Bokemeyer, Otto W. Witte, and Julian Grosskreutz. Voxel-based mri intensitometry reveals extent of cerebral white matter pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *PLOS ONE*, Volume 9, 2014. doi: doi:10.1371/journal.pone.0104894.
- S. Heiland and M. Skalej. *Neuroradiologie*. Thieme, 2001.
- Yasushi Kato, Kaname Matsumura, Yasutomi Kinosada, Yugo Narita, Shigeki Kuzuhara, and Tsuyoshi Nakagawa. Detection of pyramidal tract lesions in amyotrophic lateral sclerosis with magnetization-transfer measurements. *Am J Neuroradiol*, 18:1541–1547, 1997.
- Carsten Keil, Tino Prell, Thomas Peschel, Viktor Hartung, Reinhard Dengler, and Julian Grosskreutz. Longitudinal diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neuroscience*, 13:141, 2012. doi: doi:10.1186/1471-2202-13-141.

- SS Kety. The circulation and energy metabolism of the brain. *Clin Neurosurg.*, 9:56–66, 1963.
- K. Kollewe, TF. Münte, A. Samii, R. Dengler, S. Petri, and Mohammadi B. Patterns of cortical activity differ in als patients with limb and/or bulbar involvement depending on motor tasks. *Journal of Neurology*, 258:804–810, 2011.
- Carsten Konrad, Henning Henningsen, Janbernd Bremer, Brian Mock, Michael Deppe, Christiane Buchinger, Pat Turski, Stefan Knecht, and Benjamin Brooks. Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res*, 143:51–56, 2002. doi: 10.1007/s00221-001-0981-9.
- Kestutis Kveraga, Avniel Singh Ghuman, Karim S. Kassam, Elissa A. Aminoff, Matti S. Hämäläinen, Maximilien Chaumon, and Moshe Bar. Early onset of neural synchronization in the contextual associations network. *PNAS*, 109:3389–3394, 2011. doi: 10.1073/pnas.1013760108/-/DCSupplemental.
- Jody l. Tanabe, Martina Vermathen, Robert Miller, Deborah Gelinas, Michael w. Weiner, and William d. Rooney. reduced mtr in the corticospinal tract and normal t2 in amyotrophic lateral sclerosis. *Magnetic Resonance Imaging*, 16:1163–1169, 1998.
- Helmut Laufs. Endogenous brain oscillations and related networks detected by surface eeg-combined fmri. *Human Brain Mapping*, 29:762–769, 2008. doi: 10.1002/hbm.20600.
- Stephanie C. Licata, Lisa D. Nickerson, Steven B. Lowen, George H. Trksak, Robert R. MacLean, and Scott E. Lukas. The hypnotic zolpidem increases the synchrony of bold signal fluctuations in widespread brain networks during a resting paradigm. *Neuroi*, 17: 211–222, 2013. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.12.055.
- Dorothee Lulé, Volker Diekmann, Jan Kassubek, Anja Kurt, Niels Birbaumer, Albert C. Ludolph, and Eduard Kraft. Cortical plasticity in amyotrophic lateral sclerosis: Motor imagery and function. *Neurorehabil Neural Repair*, 21:518, 2007. doi: 10.1177/1545968307300698.
- Dorothee Lulé, Volker Diekmann, and Hans-Peter Müller. stimulation in amyotrophic lateral sclerosis neuroimaging of multimodal sensory. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81:899–906, 2010. doi: 10.1136/jnnp.2009.192260.
- Dorothe Lule, Albert c. Ludolph, and Jan Kassubek. Mri-based functional neuroimaging in als: An update. *Informa Healthcare*, 10:258–268, 2009. doi: 10.3109/17482960802353504.

- Daniel S. Margulies, Joachim Böttger, Xiangyu Long, Yating Lv, Clare Kelly, Alexander Schäfer, Dirk Goldhahn, Alexander Abbushi, Michael P. Milham, Gabriele Lohmann, and Arno Villringer. Resting developments: a review of fmri post-processing methodologies for spontaneous brain activity. *Magn Reson Mater Phy*, 2010. doi: 10.1007/s10334-010-0228-5.
- Karl F. Masuhr and Marianne Neumann. *Neurologie*, volume 6. Auflage. Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, Stuttgart, 2007.
- GG Miller, Mitchell JD, Lyon M, and Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (als)/motor neuron disease (mnd) (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No.: CD001447, 2009. doi: 10.1002/14651858.CD001447.pub2.
- Bahram Mohammadi, Katja Kollwe, Amir Samii, Klaus Krampfl, Reinhard Dengler, and Thomas F. Münte. Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Experimental Neurology*, 217:147–153, 2009a. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.01.025.
- Bahram Mohammadi, Katja Kollwe, Amir Samii, Klaus Krampfl, Reinhard Dengler, and Thomas F. Munte. Decreased brain activation to tongue movements in amyotrophic lateral sclerosis with bulbar involvement but not kennedy syndrome. *J Neurol*, 256: 1263–1269, 2009b. doi: 10.1007/s00415-009-5112-8.
- Bahram Mohammadi, Katja Kollwe, Amir Samii, Reinhard Dengler, , and Thomas F. Munte. Functional neuroimaging at different disease stages reveals distinct phases of neuroplastic changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Human Brain Mapping*, 000: 000–000, 2010.
- Bahram Mohammadi, Katja Kollwe, Amir Samii, Christian F. Beckmann, Reinhard Dengler, and Thomas F. Munte. Changes in resting-state brain networks in writer’s cramp. *Human Brain Mapping*, 33:840–848, 2012. doi: 10.1002/hbm.21250.
- Athanasia M. Mowinckel, Thomas Espeseth, and Lars T. Westlye. Network-specific effects of age and in-scanner subject motion: A resting-state fmri study of 238 healthy adults. *Neu*, 63:1364–1373, 2012. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.08.004.
- M. Muehlau, J. P. Rauschecker, E. Oestreicher, C. Gaser, M. Roettinger, A. M. Wohl-schlaeger, F. Simon, T. Etgen, B. Conrad, and D. Sander. Structural brain changes in tinnitus. *Cerebral Cortex*, 16:1283–1288, 2006. doi: doi:10.1093/cercor/bhj070.

- M. Muehlau, A. Weindl, A. M. Wohlschlaeger, Gaser, M. Staedtler, M. Valet, C. Zimmer, Kassubek, and A. Peinemann. Voxel-based morphometry indicates relative preservation of the limbic prefrontal cortex in early huntington disease. *J Neural Transm*, 114: 367–372, 2007. doi: DOI10.1007/s00702-006-0571-x.
- R. D. Nass, I. G. Meister, W. F. Haupt, and G. R. Fink. Als and frontotemporal dementia – case report and review of the literature. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 80:711–719, 2012.
- Thomas E. Nichols and Andrew P. Holmes. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: A primer with examples. *Human Brain Mapping*, 15:1–25, 2002.
- S. Ogawa, Lee TM., Nayak AS., and Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*, 14:68–78, 1990.
- R.C. Oldfield. The assessment and analysis of handedness: The edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9:97–113, 1971.
- PF Pradat and G. Bruneteau. Differential diagnosis and atypical subsets of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*, 162 Spec No2:4S81–4S90., 2006.
- Tino Prell, Peschel T., Hartung V., Kaufmann J., Klauschies R., Bodammer N., Kollwe K., Dengler R., and Grosskreutz J. Diffusion tensor imaging patterns differ in bulbar and limb onset amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, August, 2013. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.11.031.
- M. Probst. Zu den fortschreitenden erkrankungen der motorischen leitungsbahn. *Aus der psychiatrischen und Nervenlinik in Graz*, 1898.
- M. Probst. Zur kenntnis der amyotrophischen lateralsklerose in besonderer berücksichtigung der klinischen und pathologisch-anatomischen cerebralen veränderungen, sowie beiträge zur kenntnis der progressiven paralyse. *Kaiserliche Akademie der Wissenschaften i Wien*, 1908.
- Marcus E. Raichle and Abraham Z. Snyder. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, 37:1083–1090, 2007. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.041.
- Marcus E. Raichle, Ann Mary MacLeod, Abraham Z. Snyder, William J. Powers, Debra A. Gusnard, and Gordon L. Shulman. A default mode of brain function. *PNAS*, 98:676–682, 2001.

- Riviere. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Neurology*, 55:526–528, 1998.
- Gholamreza Salimi-Khorshidi, Stephen M. Smith, and Thomas E. Nichols. Adjusting the effect of nonstationarity in cluster-based and tfce inference. *Neuroimage*, 54:2006–2019, 2011. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.088.
- Mircea Ariel Schoenfeld, C. Tempelmann, C. Gaul, G. R.Kühnel, E. Düzel, J.-M.Hopf, H. Feistner, S. Zierz, H.-J.Heinze, and S.Vielhaber. Functional motor compensation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 252:944–952, 2005. doi: 10.1007/s00415-005-0787-y.
- Gordon L. Shulman, Julie A. Fiez, Maurizio Corbetta, Randy L. Buckner, Francis M. Miezin, Marcus E. Raichle, and Steven E. Petersen. Common blood flow changes across visual tasks: 11. decreases in cerebral cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9:5: 648–663, 1997.
- Marion C. Smith. Nerve fibre degeneration in the brain in amyotrophic lateral sklerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 23:269–282, 1960.
- Stephen M. Smith and Thomas E. Nichols. Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, 44:83–98, 2009. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.03.061.
- L. Sokoloff, R. Mangold, R. Wechsler, C. Kennedy, and S. Kety. The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *Journal of clinical investigation*, 35: 1101–1108, 1955.
- Nancy Stambler, Matthew Charatan, Jesse M. Cedarbaum, and the ALS CNTF Treatment Study Group. Prognostic indicators of survival in als. *NEUROLOGY*, 50:66–72, 1998.
- Biba R. Stanton, V.C. Williams, P.N. Leigh, Steven C.R. Williams, C.R.V. Blain, J.M. Jarosz, and Andrew Simmons. Altered cortical activation during a motor task in als evidence for involvement of central pathways. *J Neurol*, 254:1260–1267, 2006. doi: 10.1007/s00415-006-0513-4.
- Stefan J. Teipel, Arun L.W. Bokde, Thomas Meindl, Edson Amaro Jr., Jasmin Soldner, Maximilian F. Reiser, Sabine C. Herpertz, Hans-Jürgen Möller, and Harald Hampel. White matter microstructure underlying default mode network connectivity in the human brain. *NeuroImage*, 49:2021–2032, 2010. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.10.067.

- B. J. Traynor, M. B. Codd, B. Corr, C. Forde, E. Frost, and MD Orla Hardiman. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes a population-based study. *Arch Neurol.*, 58: 109–113, 2000.
- M. R. Turner and M. C. Kiernan. Does interneuronal dysfunction contribute to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Sclerosis*, May:245–250, 2012. doi: 10.3109/17482968.2011.636050.
- M R Turner, A D Osei-Lah, A Hammers, A Al-Chalabi, C E Shaw, P M Andersen, D J Brooks, P N Leigh, and K R Mills. Abnormal cortical excitability in sporadic but not homozygous d90a sod1 als. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76:1279–1285, 2005. doi: 10.1136/jnnp.2004.054429.
- Martin R. Turner, Michael Swash, and George C. Ebers. Lockhart clarke’s contribution to the description of amyotrophic lateral sclerosis. *BRAIN*, 000:000–000, 2010. doi: 10.1093/brain/awq097.
- Alexander Unrath, Hans-Peter Mueller, Axel Riecker, Albert C. Ludolph, Anne-Dorte Sperfeld, and Jan Kassubek Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Germany. Whole brain-based analysis of regional white matter tract alterations in rare motor neuron diseases by diffusion tensor imaging. *Human Brain Mapping 000:000–000 (2010)*, 000:000–000, 2010.
- Esther Verstraete, Martijn P. van den Heuvel, Jan H. Veldink, Niels Blanken, René C. Mandl, Hilleke E. Hulshoff Pol, and Leonard H. van den Berg. Motor network degeneration in amyotrophic lateral sclerosis: A structural and functional connectivity study. *www.plosone.org*, 5:e13664, 2010. doi: 10.1371/journal.pone.0013664.
- Stuart D. Washington, Evan M. Gordon, Jasmit Brar, Samantha Warburton, Alice T. Sawyer, Amanda Wolfe, Erin R. Mease-Ference, Laura Girton, Ayichew Hailu, Juma Mbwana, William D. Gaillard, M. Layne Kalbfleisch, and John W. VanMeter. Dysmaturation of the default mode network in autism. *Human Brain Mapping*, 2013. doi: 10.1002/hbm.22252.
- Cornelius Weiller, Arne May, Miriam Sach, Carsten Buhmann, and Michel Rijntjes. Role of functional imaging in neurological disorders. *JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING*, 23:840–850, 2006. doi: 10.1002/jmri.20591.
- Lokesh C Wijesekera and P Nigel Leigh. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4:3:000–000, 2009. doi: doi:10.1186/1750-1172-4-3.

8 Anhang

8.1 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. Julian Grosskreutz, Herr Dr. Tino Prell, Herr Viktor Hartung,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde

und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena,

Florian Tietz

8.2 Lebenslauf

Name: Tietz

Vorname: Florian

Geburtsdatum: 17.06.1983

Geburtsort: Pößneck

Adresse: Krautgasse 19, 07743 Jena

Nationalität: deutsch

Schulische Laufbahn:

1990/91: staatl. Grundschule „Am Markt“ Triptis

1991-1994: staatl. Grundschule „Am Morgenberg“ Triptis

1994-1996: staatl. Regelschule „Am Morgenberg“ Triptis

1996 – 2002: „Orlatal- Gymnasium“ Neustadt/Orla

Juni 2002: Abitur

Berufliche Laufbahn

August 2002 - Mai 2003 Zivildienst im DRK Kreisverband Saale- Orla e.V. in den Bereichen Blutspende und Rettungsdienst

Juli – September 2003: Lehrgang zum Rettungssanitäter im DRK - Bildungswerk in Bodenstein

November 2003 - April 2004: Lehrgang zum Rettungsassistenten im DRK - Bildungszentrum Jena

April 2004 - April 2005: Praktisches Jahr zum Rettungsassistenten im DRK Rettungsdienst Schleiz

Mai 2005 - September 2006: Anstellung als Rettungsassistent im DRK Kreisverband Gelnhausen

Oktober 2006 – November 2012 Studium der Medizin an der Friedrich-Schiller-Universität Jena

November 2012: Erhalt der Approbation als Arzt

Seit April 2013 Anstellung als Assistenzarzt in der zentralen Notaufnahme der Universitätsklinik Jena

8.3 Tabellarische Aufführung der Gruppenvergleiche und vollständiges Bildmaterial, sowie die verwendeten Fragebögen finden sich im Anhang auf der beigefügten CD

8.3.1 Tabellarische Aufführung der Gruppenvergleiche

Kontrollen stratifiziert in zwei Gruppen nach Geschlechtern

	Kontrollen männlich	Kontrollen weiblich
Anzahl	20	20
Linkshänder	1	1
Durchschnittsalter	60,5	54,4
Jüngster - Median - Ältester	50,8 - 58,4 - 82,9	23,2 - 56,3 - 70,2
MMST	29,4	29,3
FAB	17,6	17,7

Tabelle 16

Kontrollen stratifiziert in zwei Gruppen nach Alter

	Kontrollen jung	Kontrollen alt
Anzahl	20	20
Weiblich	11	9
Männlich	9	11
Linkshänder	2	0
Durchschnittsalter	49,1	65,8
Jüngster - Median - Ältester	23,2 - 51,3 - 57,8	57,8 - 63,3 - 82,9
MMST	29,6	29,1
FAB	17,6	17,7

Tabelle 17

Kontrollen randomisiert in zwei Gruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2
Anzahl	20	20
Weiblich	9	11
Männlich	11	9
Linkshänder	0	2
Durchschnittsalter	54,6	60,3
Jüngster - Median - ältester	23,2 - 54,4 - 77,6	49,3 - 59,9 - 82,9
MMST	29,5	29,2
FAB	17,6	17,7

Tabelle 18

Vergleich aller 40 eingeschlossenen ALS-Patienten gegen 40 gesunde Kontrollen

	Kontrollen	Patienten
Anzahl	40	40
Weiblich	20	18
Männlich	20	22
Linkshänder	2	3
Durchschnittsalter	57,4	61,7
Jüngster - Median - Ältester	23,2 - 57,8 - 82,9	31,8 - 64,2 - 78,8
MMST	29,3	28,8
FAB	17,6	(17,3)
ALSFRS-r	entfällt	38,4

Tabelle 19

Kontrollen im Vergleich mit nach ALSFRS-r stratifizierten leicht betroffenen Patienten

	Kontrollen	Patienten
Anzahl	40	20
Weiblich	20	6
Männlich	20	14
Linkshänder	2	1
Durchschnittsalter	57,4	55,3
Jüngster - Median - Ältester	23,2 - 57,8 - 82,9	31,8 - 58,3 - 78,6
MMST	29,3	28,9
FAB	17,6	(17,4)
ALSFRS-r	entfällt	43,6
ALSFRS-r Schlechtestes - Median - Bester	entfällt	40 - 44 - 47
Bulbär - obere Extremität - untere Extremität	entfällt	6 - 10 - 4

Tabelle 20

Kontrollen im Vergleich mit nach ALSFRS-r stratifizierten schwer betroffenen Patienten

	Kontrollen	Patienten
Anzahl	40	20
Weiblich	20	12
Männlich	20	8
Linkshänder	2	2
Durchschnittsalter	57,4	68,0
Jüngster - Median - Ältester	23,2 - 57,8 - 82,9	48,5-70,2-76,9
MMST	29,3	28,6
FAB	17,6	(17,2)
ALSFRS-r	entfällt	33,2
ALSFRS-r Schlechtester - Median - Bester	entfällt	26-34-38
Bulbär - obere Extremität - untere Extremität	entfällt	7 - 4 - 9

Tabelle 21

Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit vorrangiger Symptomatik der oberen Extremitäten

	Kontrollen	Patienten
Anzahl	40	14
Weiblich	20	5
Männlich	20	9
Linkshänder	2	1
Durchschnittsalter	57,4	59,8
Jüngster - Median - Ältester	23,2 - 57,8 - 82,9	40,0 - 62,7 - 78,8
MMST	29,3	29,1
FAB	17,6	(17,3)
ALSFRS-r	entfällt	39,6
ALSFRS-r Schlechtester - Median - Bester	entfällt	27 - 41 - 47

Tabelle 22

Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender Symptomatik der unteren Extremitäten

	Kontrollen	Patienten
Anzahl	40	13
Weiblich	20	5
Männlich	20	8
Linkshänder	2	1
Durchschnittsalter	57,4	61,7
Jüngster - Median - Ältester	23,2 - 57,8 - 82,9	31,8 - 65,3 - 76,9
MMST	29,3	27,9
FAB	17,6	(17,3)
ALSFRS-r	entfällt	36,5
ALSFRS-r Schlechtester - Median - Bester	entfällt	26 - 36 - 45

Tabelle 23

Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten

	Kontrollen	Patienten
Anzahl	40	27
Weiblich	20	10
Männlich	20	17
Linkshänder	2	2
Durchschnittsalter	57,4	60,7
Jüngster - Median - Ältester	23,2 - 57,8 - 82,9	31,8 - 63,1 - 78,8
MMST	29,3	28,6
FAB	17,6	(17,3)
ALSFRS-r	entfällt	38,1
ALSFRS-r Schlechtester - Median - Bester	entfällt	26 - 40 - 47

Tabelle 24

Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender bulbärer Symptomatik

	Kontrollen	Patienten
Anzahl	40	13
Weiblich	20	8
Männlich	20	5
Linkshänder	2	1
Durchschnittsalter	57,4	63,6
Jüngster - Median - Ältester	23,2 - 57,8 - 82,9	43,8 - 67,4 - 74,3
MMST	29,3	29,2
FAB	17,6	(17,2)
ALSFRS-r	entfällt	38,9
ALSFRS-r Schlechtesten - Median - Bester	entfällt	26 -38 -47

Tabelle 25

Unterteilt nach ALSFRS-r, geringergradig betroffene Patienten gegen höhergradig betroffene Patienten

	geringergradig betroffene Patienten	hochgradig betroffene Patienten
Anzahl	20	20
Weiblich	6	12
Männlich	14	8
Linkshänder	1	2
Durchschnittsalter	55,3	68,0
Jüngster - Median - Ältester	31,8 - 58,3 - 78,6	48,5 - 70,2 - 76,9
MMST	28,9	28,6
FAB	(17,6)	(17,2)
ALSFRS-r	43,6	33,2
ALSFRS-r Schlechtesten - Median - Bester	40 - 44 - 47	26 - 34 - 38
Bulbär - obere Extremität - untere Extremität	6 - 10 - 4	7 - 4 - 9

Tabelle 26

Vergleich Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten gegen Patienten mit führender bulbärer Symptomatik

	Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten	Patienten mit führender bulbärer Symptomatik
Anzahl	27	13
Weiblich	10	8
Männlich	17	5
Linkshänder	2	1
Durchschnittsalter	60,7	63,6
Jüngster - Median - Ältester	31,8 - 63,1 - 78,8	43,8 - 67,4 - 74,3
MMST	28,6	29,2
FAB	(17,3)	(17,2)
ALSFRS-r	38,1	38,9
ALSFRS-r Schlechtestes - Median - Bestes	26 - 40 - 47	26 - 38 - 47

Tabelle 27

8.3.2 Bildhafte Darstellung der Ergebnisse

8.3.2.1 Kontrollen stratifiziert in zwei Gruppen nach Geschlechtern Diese Analyse vergleicht 40 gesunde Kontrollprobanden getrennt nach Geschlecht. Es wurden 20 männliche gegen 20 weibliche Probanden analysiert. Es wurden insgesamt 23 unabhängige Komponenten identifiziert, innerhalb dieser das Default Mode Network, das visuelle Netzwerk, ein überwiegend motorisches Netzwerk, ein frontales und zwei am ehesten frontotemporale Netzwerke.

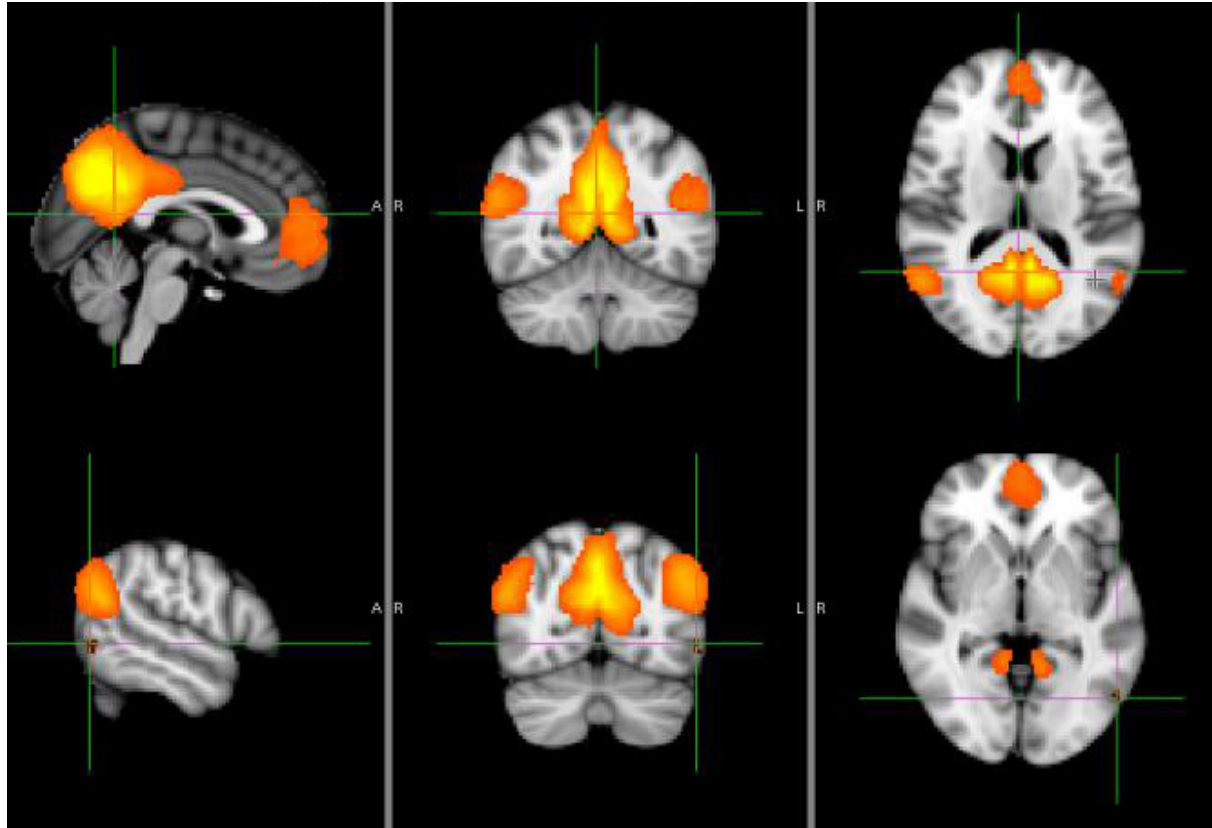


Abbildung 20: Die Abbildungen zeigen das DMN der Kontrollen: die obere Reihe einen repräsentativen Anschnitt des Netzwerkes, die untere Reihe das einzige Cluster erhöhter Konnektivität (weiblich größer männlich bei $p < 0,05$). Eine erhöhte Konnektivität männlich größer weiblich wurde nicht gefunden.

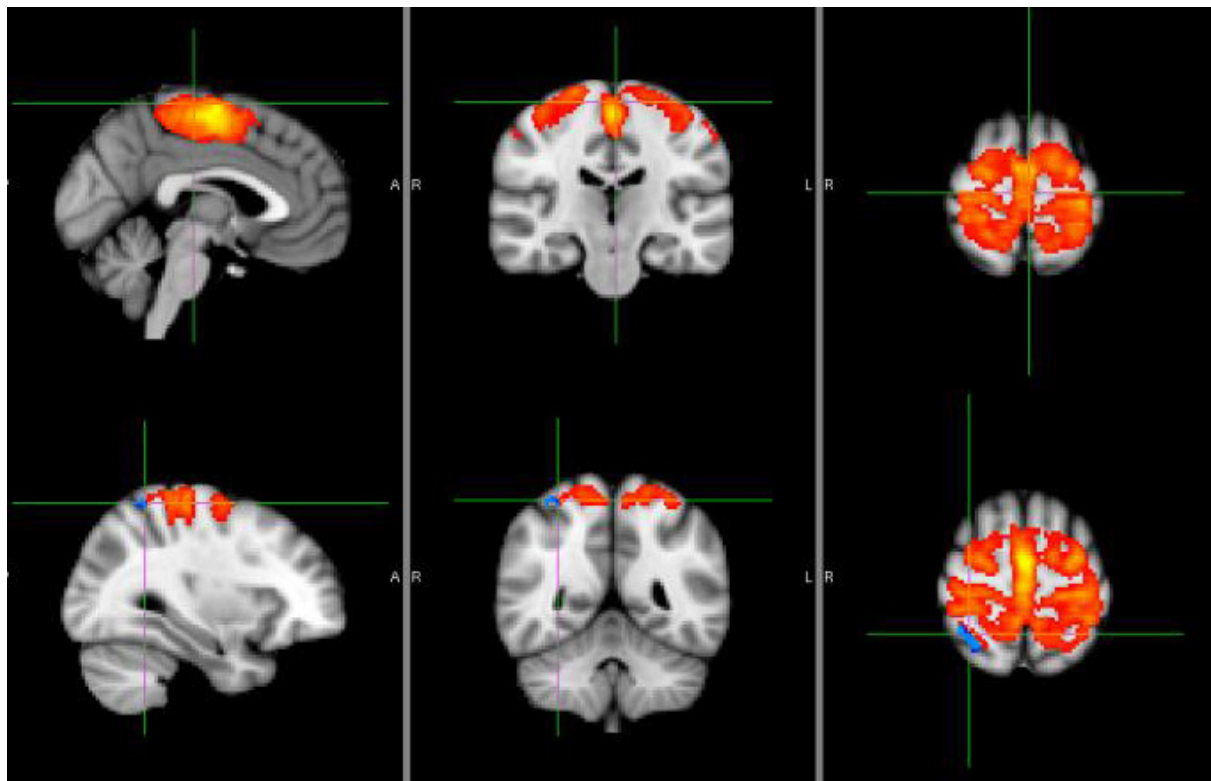


Abbildung 21: Die obere Reihe der Abbildung zeigt repräsentative Schnitte des sensomotorischen Netzwerkes der Kontrollen. In der unteren Bildreihe sieht man, blau dargestellt, ein Cluster im oberen rechten Parietallappen, in welchem eine erhöhte Konnektivität der männlichen Kontrollen gefunden wurde ($p < 0,05$), weitere Cluster erhöhter Konnektivität wurden nicht nachgewiesen.

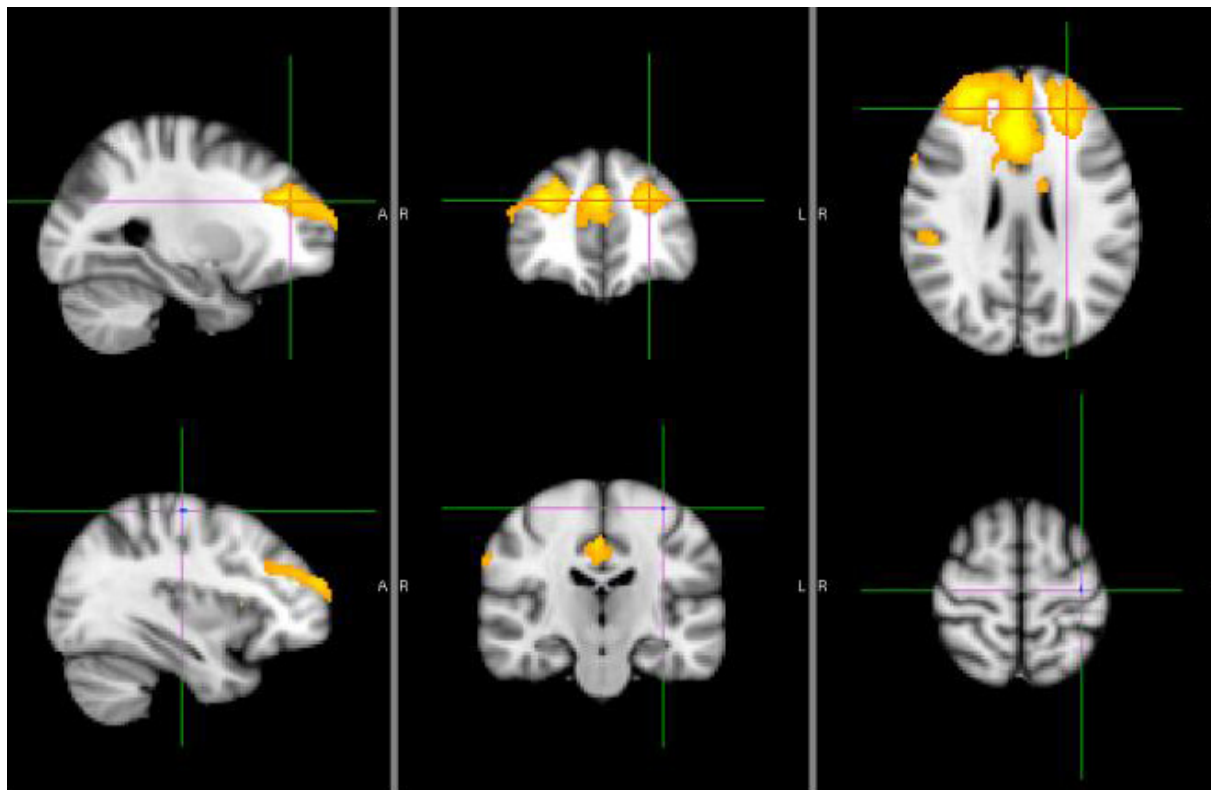


Abbildung 22: In der oberen Reihe der Abbildung ist das frontale Netzwerk der Kontrollen dargestellt. In der unteren Reihe, blau und mit dem Fadenkreuz markiert, wurde ein kleines Cluster mit erhöhter Konnektivität der männlichen Kontrollen gegenüber den weiblichen gefunden. Weiblich größer männlich ergab keine Cluster erhöhter Konnektivität.

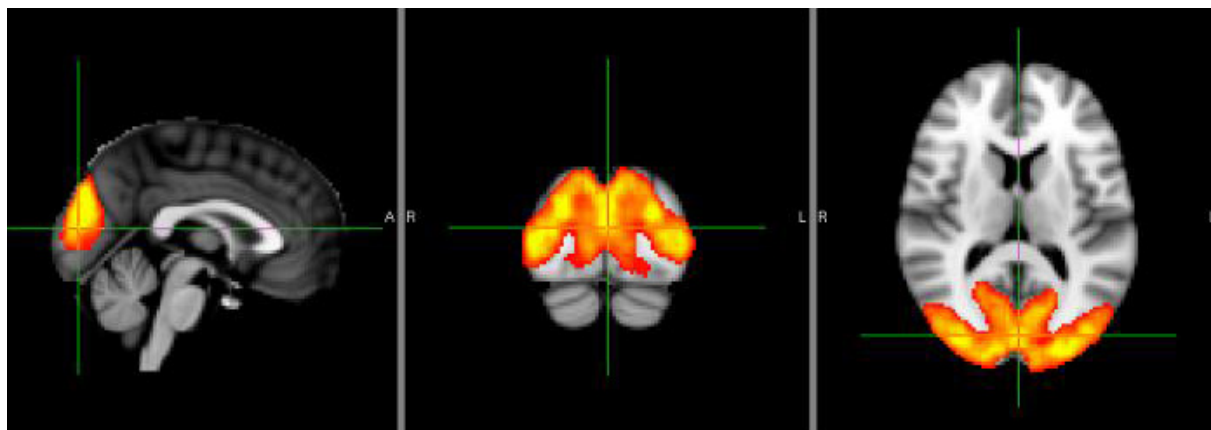


Abbildung 23: Die Abbildung zeigt repräsentative Schnitte durch das visuelle Netzwerk der Kontrollen. Es konnten bei $p < 0,05$ keine signifikanten Gruppenunterschiede männlich versus weiblich gefunden werden.

8.3.2.2 Kontrollen stratifiziert in zwei Gruppen nach Alter Dieser Vergleich zeigt eventuelle altersabhängige Unterschiede der dargestellten RSN. Dazu wurde die Kon-

trollgruppe nach dem Alter der Probanden in zwei Gruppen geteilt. Es konnten 23 unabhängige Komponenten ermittelt werden, darunter das Default Mode Network, das motorische Netzwerk und das visuelle Netzwerk.

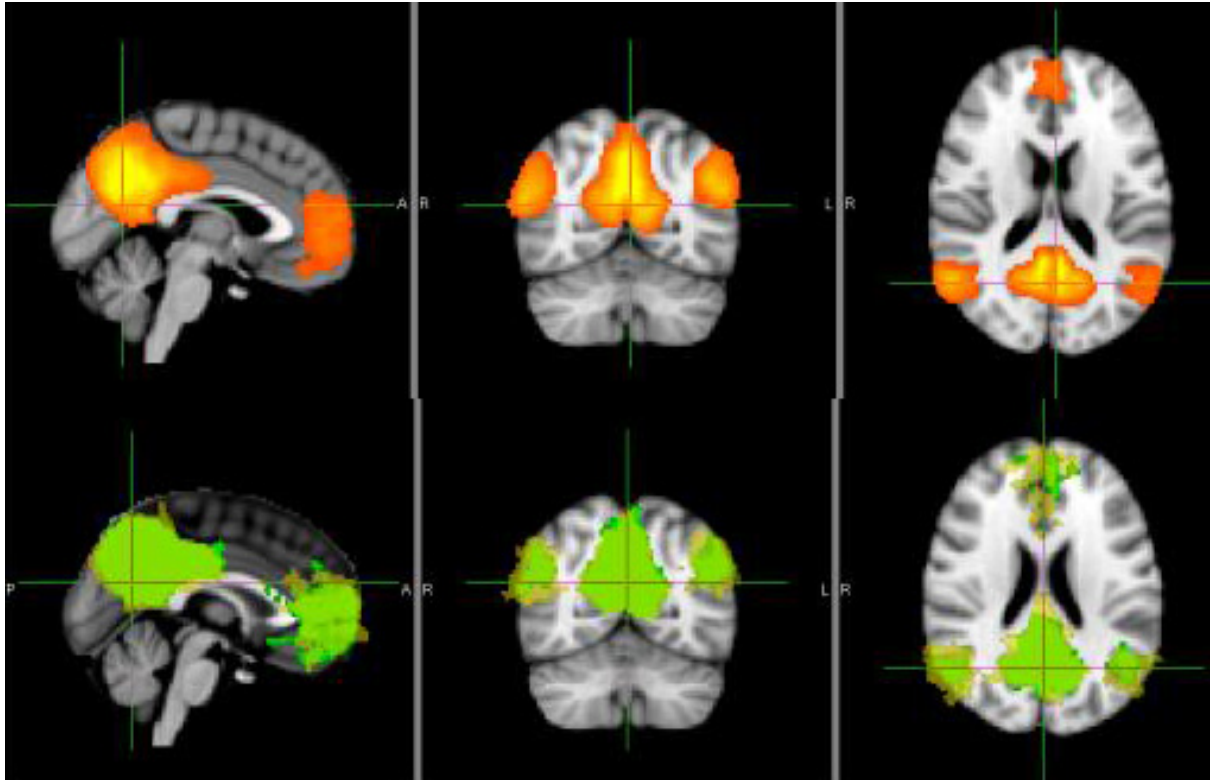


Abbildung 24: Die obere Reihe zeigt das DMN der gesunden Kontrollen. Es konnten bei $p < 0,05$ keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität jung versus alt gefunden werden. Die untere Reihe zeigt grün das DMN der jüngeren Hälfte der Kontrollen und gelb-durchscheinend das der älteren.

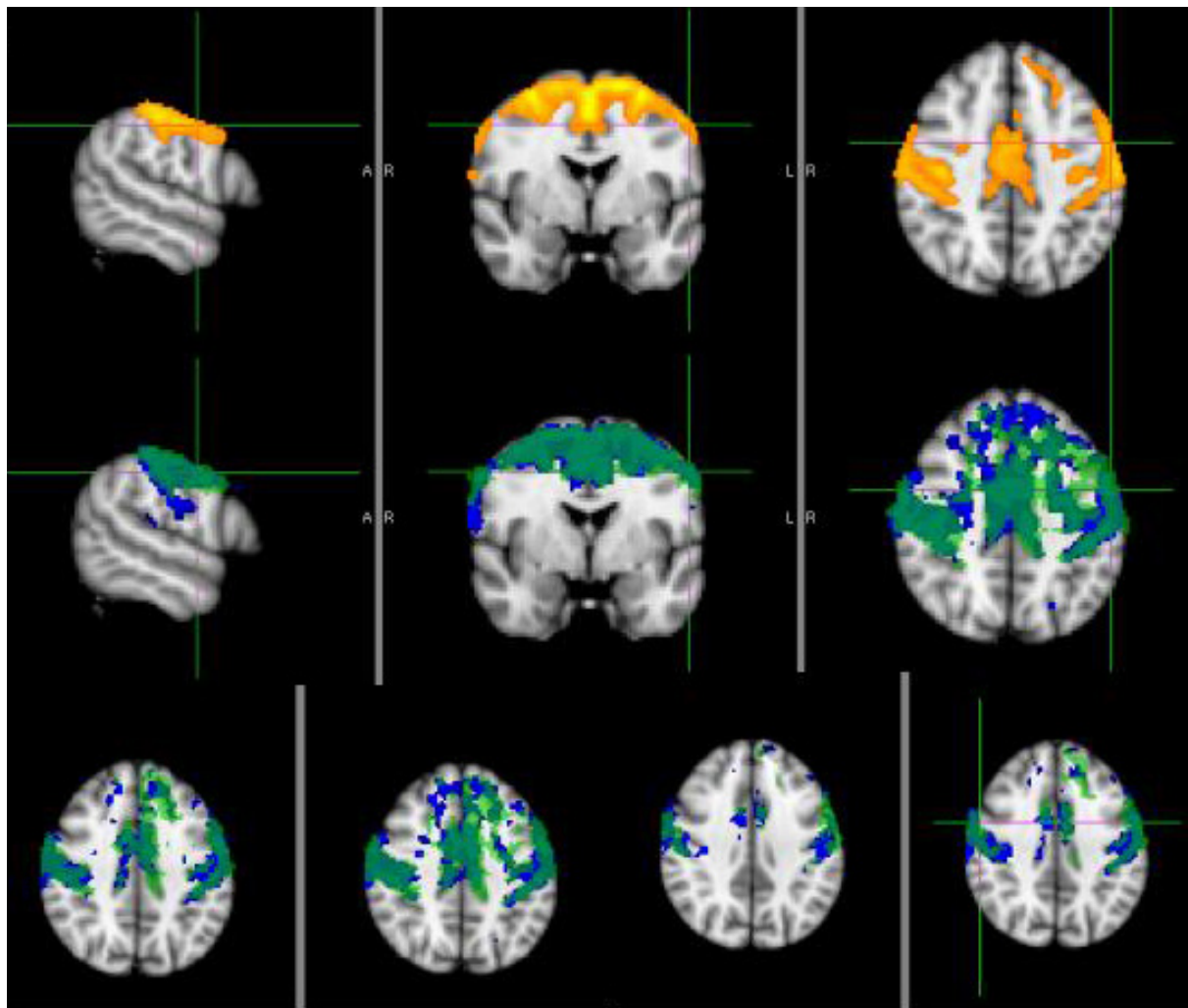


Abbildung 25: In der oberen Reihe ist das sensomotorische Netzwerk der Kontrollen dargestellt. Im Vergleich der jüngeren versus der älteren Hälfte der Kontrollen konnten bei $p < 0,05$ keine Cluster mit erhöhter Konnektivität dargestellt werden. Die beiden unteren Reihen zeigen blau das sensomotorische Netzwerk der jüngeren Kontrollen und grüner durchscheinend das der älteren Kontrollen.

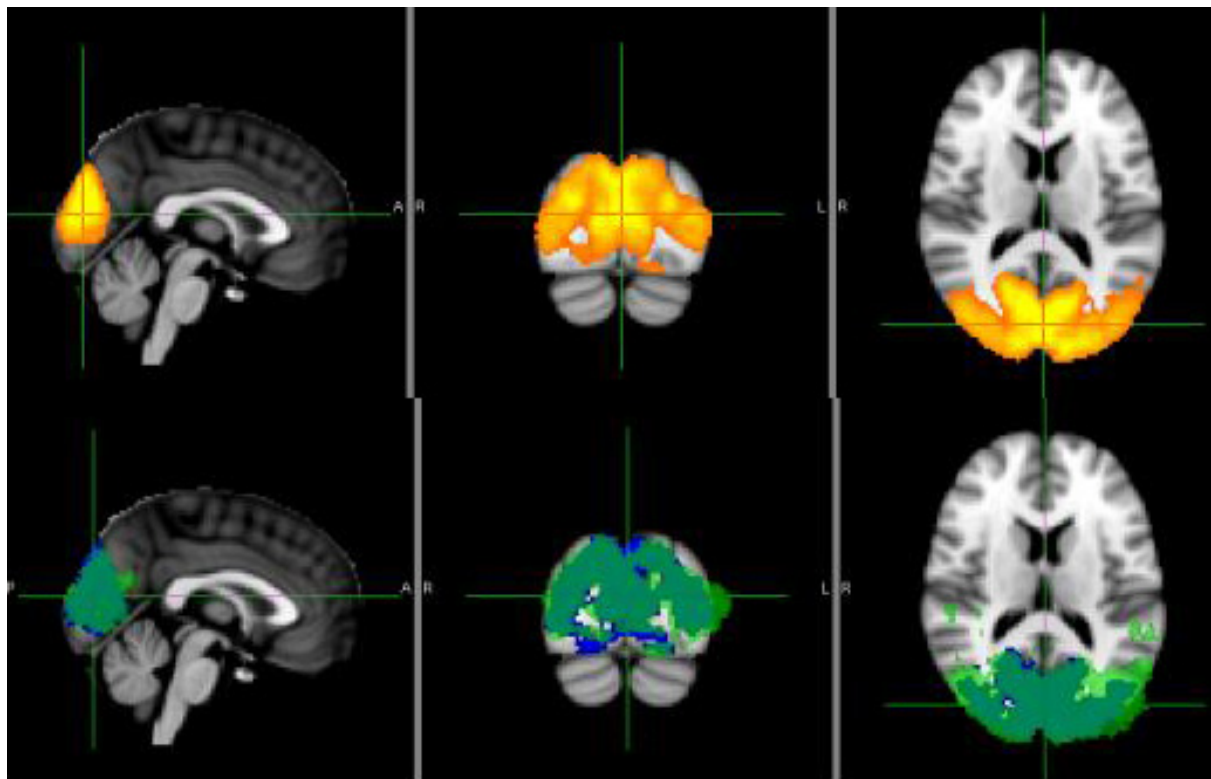


Abbildung 26: In der oberen Reihe ist das visuelle Netzwerk der gesamten Kontrollgruppe dargestellt. Die untere Reihe zeigt in blau das visuelle Netzwerk der jüngeren und in hellgrün-durchscheinend das der älteren Kontrollen. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität gefunden.

8.3.2.3 Kontrollen randomisiert in zwei Gruppen In dieser Analyse wurden die 40 Kontrollprobanden in zwei Gruppen randomisiert. Es wurden 19 unabhängige Komponenten gefunden, darunter das Default Mode Network, das motorische Netzwerk, das frontale Netzwerk und das visuelle Netzwerk. Signifikante Unterschiede wurden in diesem Gruppenvergleich nicht ermittelt.

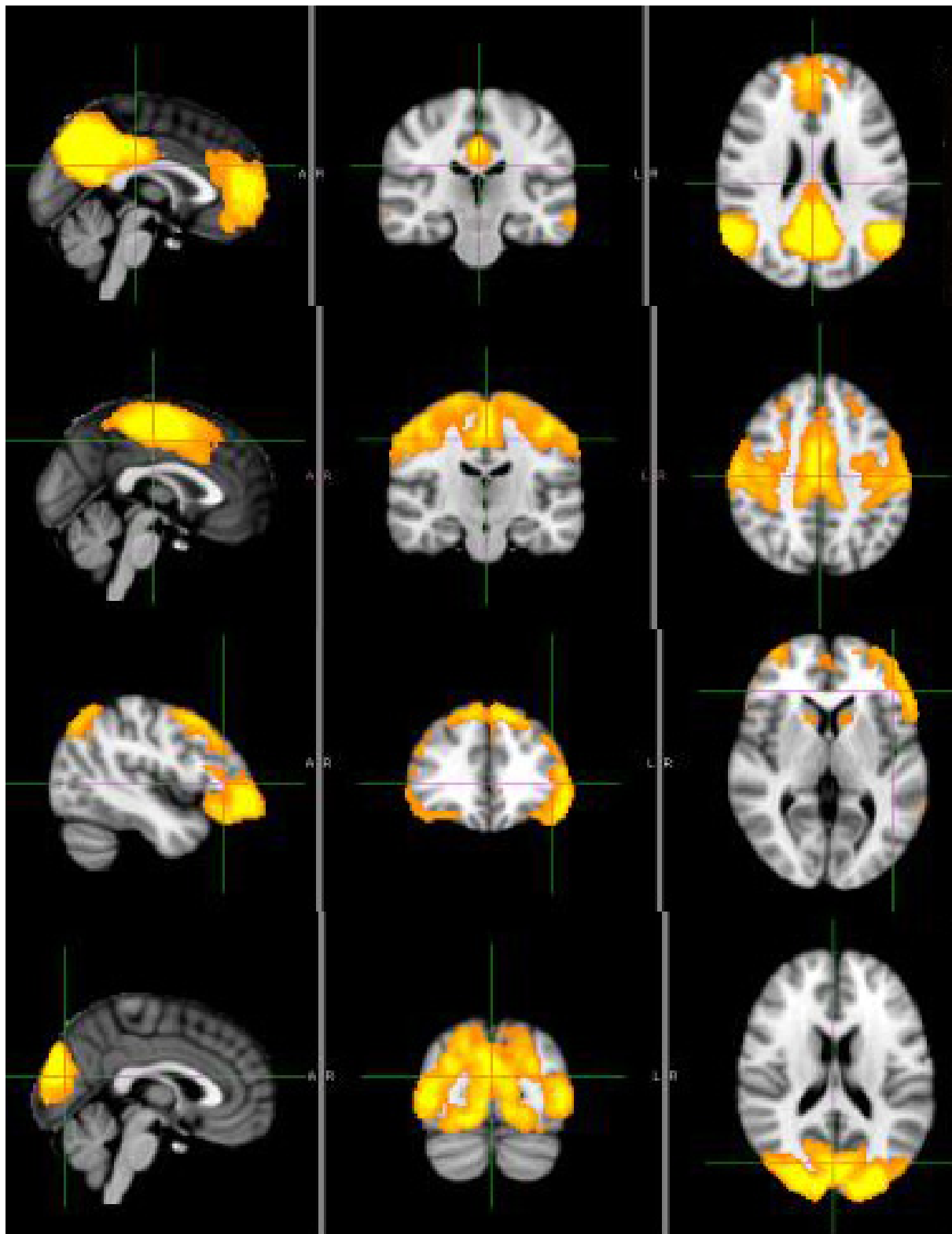


Abbildung 27: Die Abbildung zeigt untereinander repräsentative Schnitte der randomisierten Kontrollgruppe. Die erste Reihe der Bilder zeigt das Default Mode Network, die zweite Reihe das sensomotorische Netzwerk, die dritte Reihe das frontale Netzwerk und die vierte Reihe das visuelle Netzwerk. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit signifikant erhöhter Konektivität gefunden.

8.3.2.4 Vergleich aller 40 eingeschlossenen ALS-Patienten gegen 40 gesunde Kontrollen Betrachtet wurden hier alle 40 ALS-Patienten gegen 40 gesunde Kontrollen. Es konnten 19 unabhängige Komponenten identifiziert werden, darunter das Default Mode Network, das motorische Netzwerk, ein frontales Netzwerk und das visuelle Netzwerk.

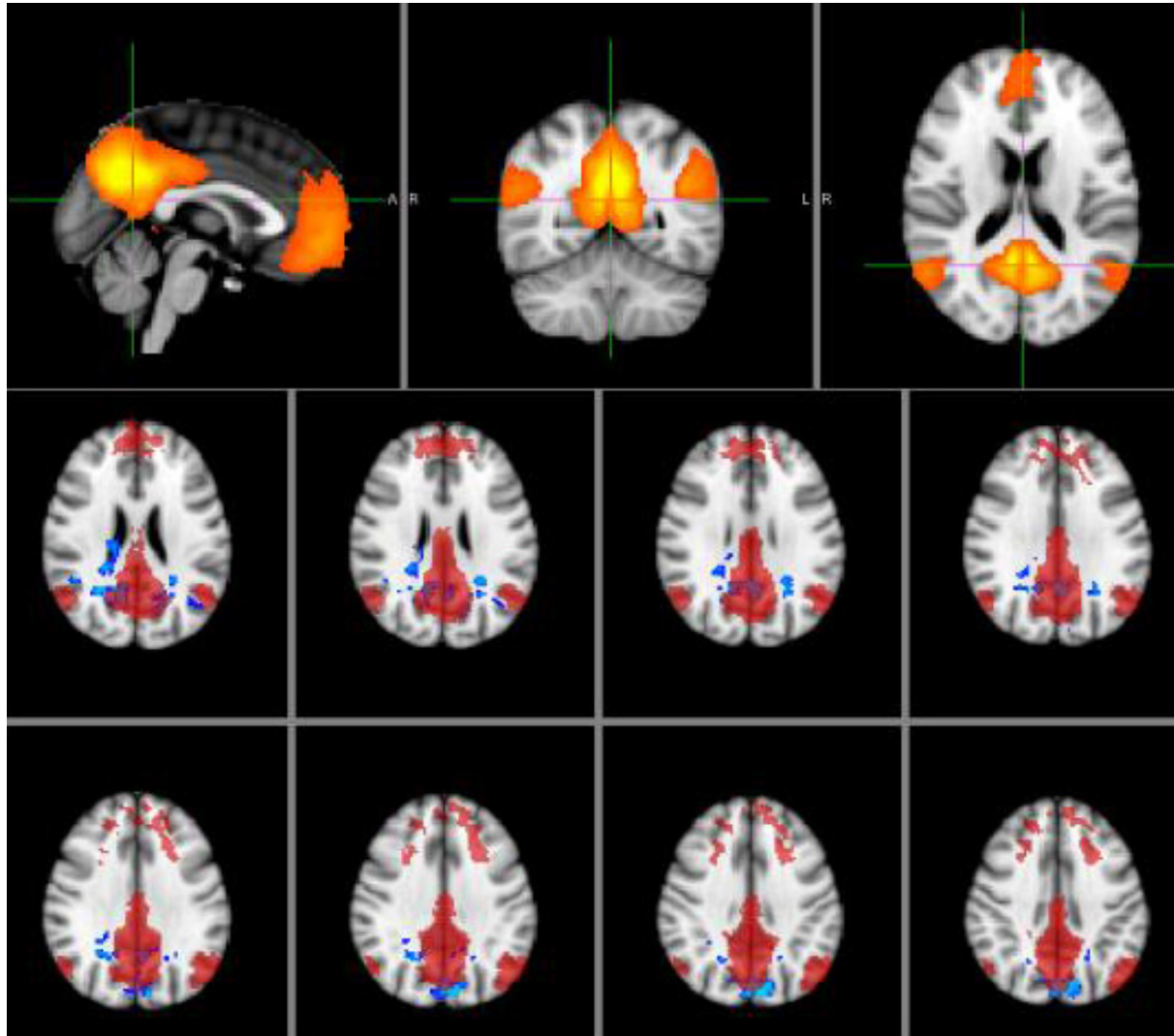


Abbildung 28: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das Default Mode Network der gesamten Versuchsgruppe aus 40 Patienten und 40 Kontrollen. In der zweiten und dritten Reihe ist rot das DMN der Kontrollen und blau Cluster mit bei $p < 0,05$ erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen dargestellt.

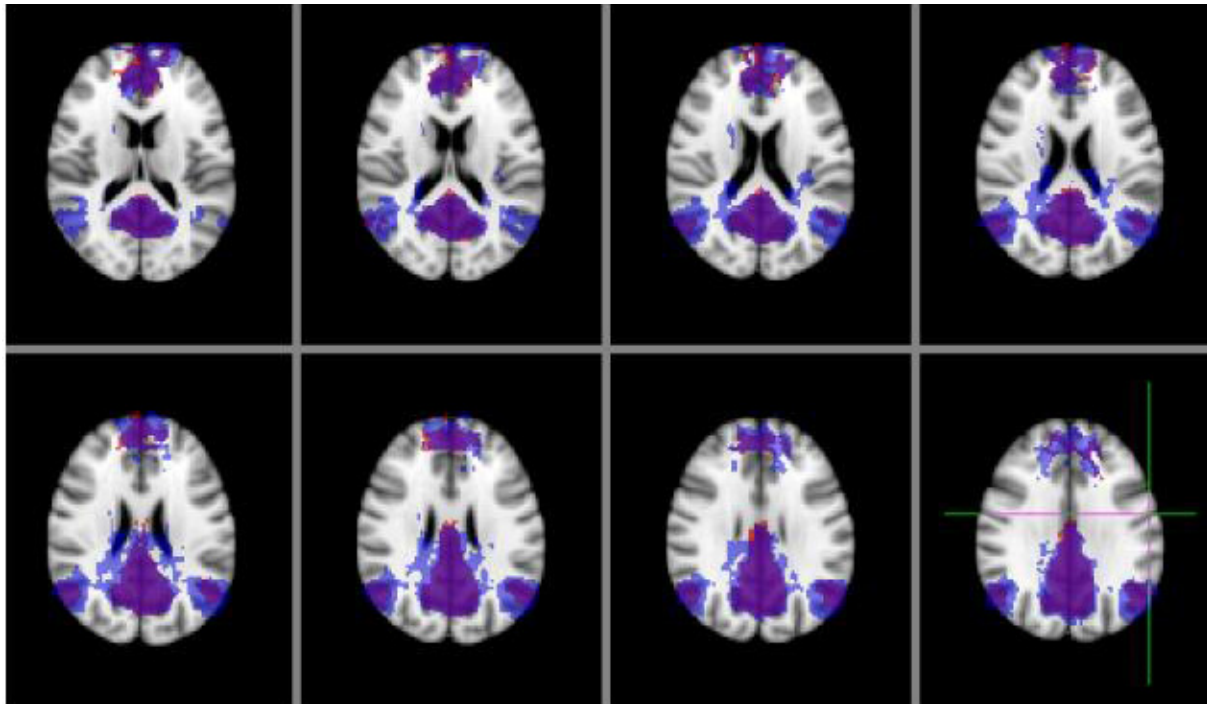


Abbildung 29: Die Abbildung zeigt die Überlagerung des DMN der Patienten auf das der Kontrollen. Das DMN der Kontrollen wurde rot dargestellt und erscheint auf den sich überschneidenden Flächen violett. Das der Patienten wurde blau-durchscheinend dargestellt.

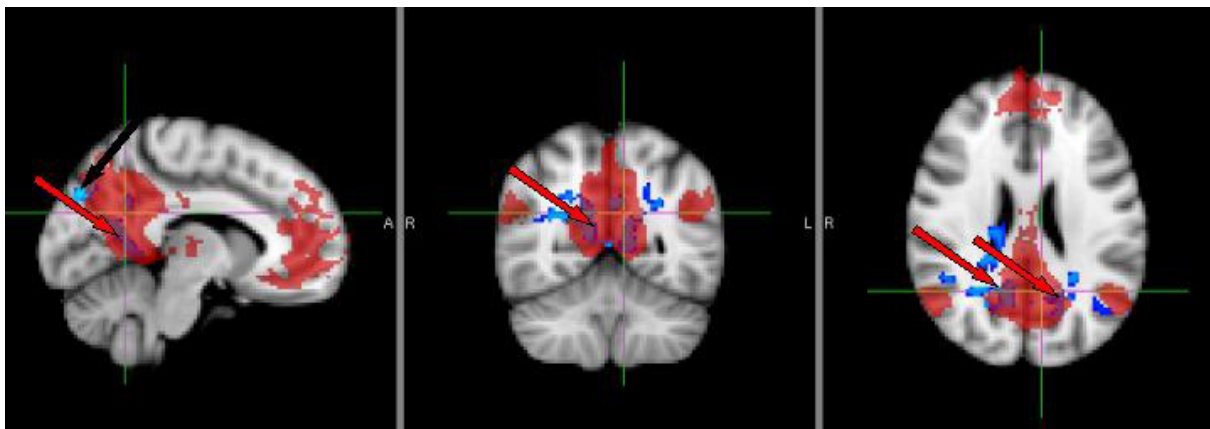


Abbildung 30: Gezeigt ist das Default Mode Network, dargestellt in allen drei Ebenen. Rot-durchscheinend das DMN der 40 Kontrollen, in blau sind Cluster mit erhöhter Konnektivität Patienten größer Kontrollen bei $p < 0,05$ dargestellt. Kontrollen größer Patienten bei $p < 0,05$ ergab keine Signifikanz. Der schwarze Pfeil zeigt den Cuneus, die roten Pfeile den Precuneus.

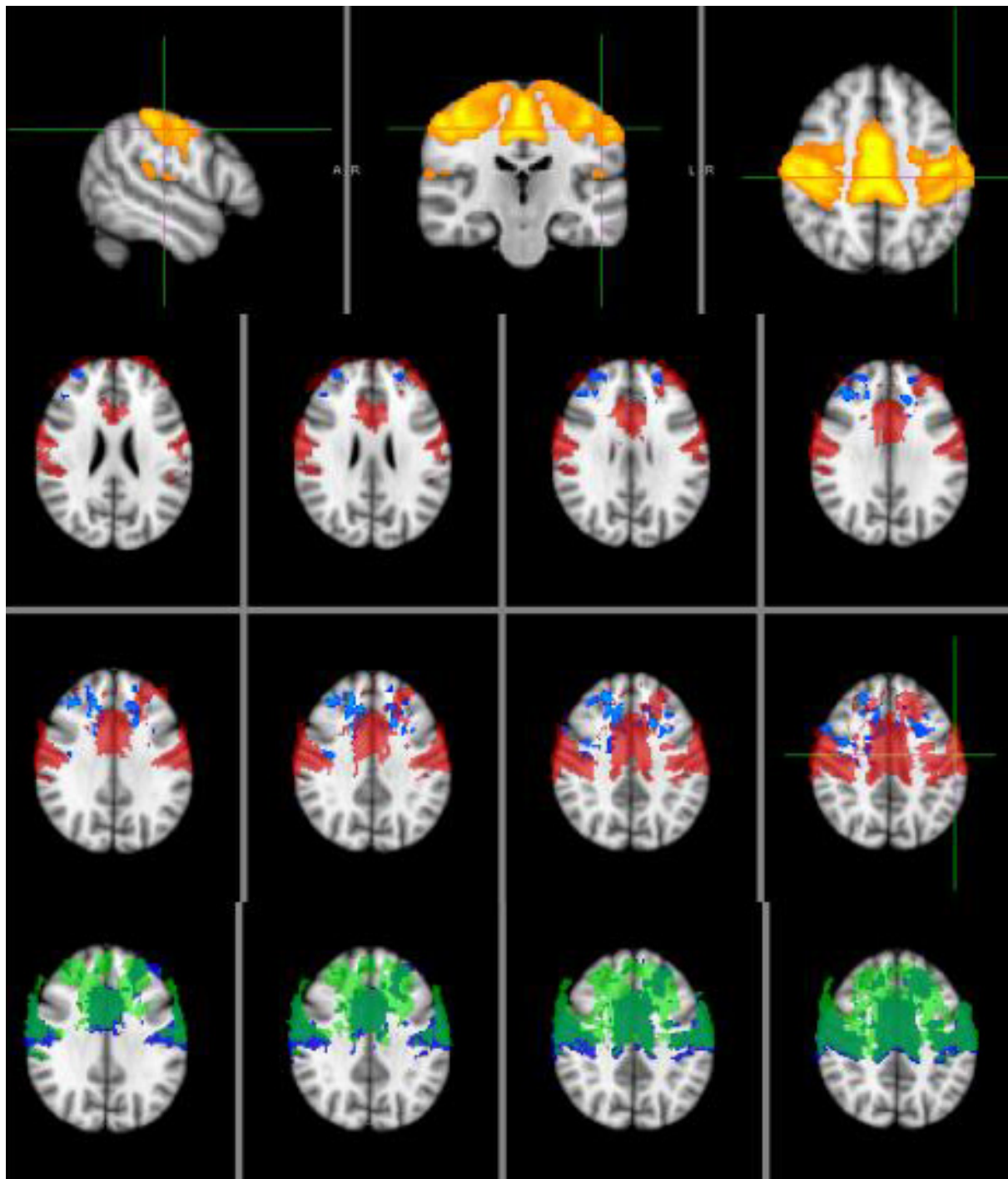


Abbildung 31: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das sensomotorische Netzwerk aller 80 Probanden. Die zweite und dritte Reihe zeigt rot das motorische Netzwerk der Kontrollen, blau stellt Cluster mit erhöhter Konnektivität der ALS-Patienten bei $p < 0,05$ dar. Eine erhöhte Konnektivität der Kontrollen größer der Patienten konnte nicht festgestellt werden. Die untere Reihe zeigt blau das sensomotorische Netzwerk der Kontrollen und grün das der Patienten.

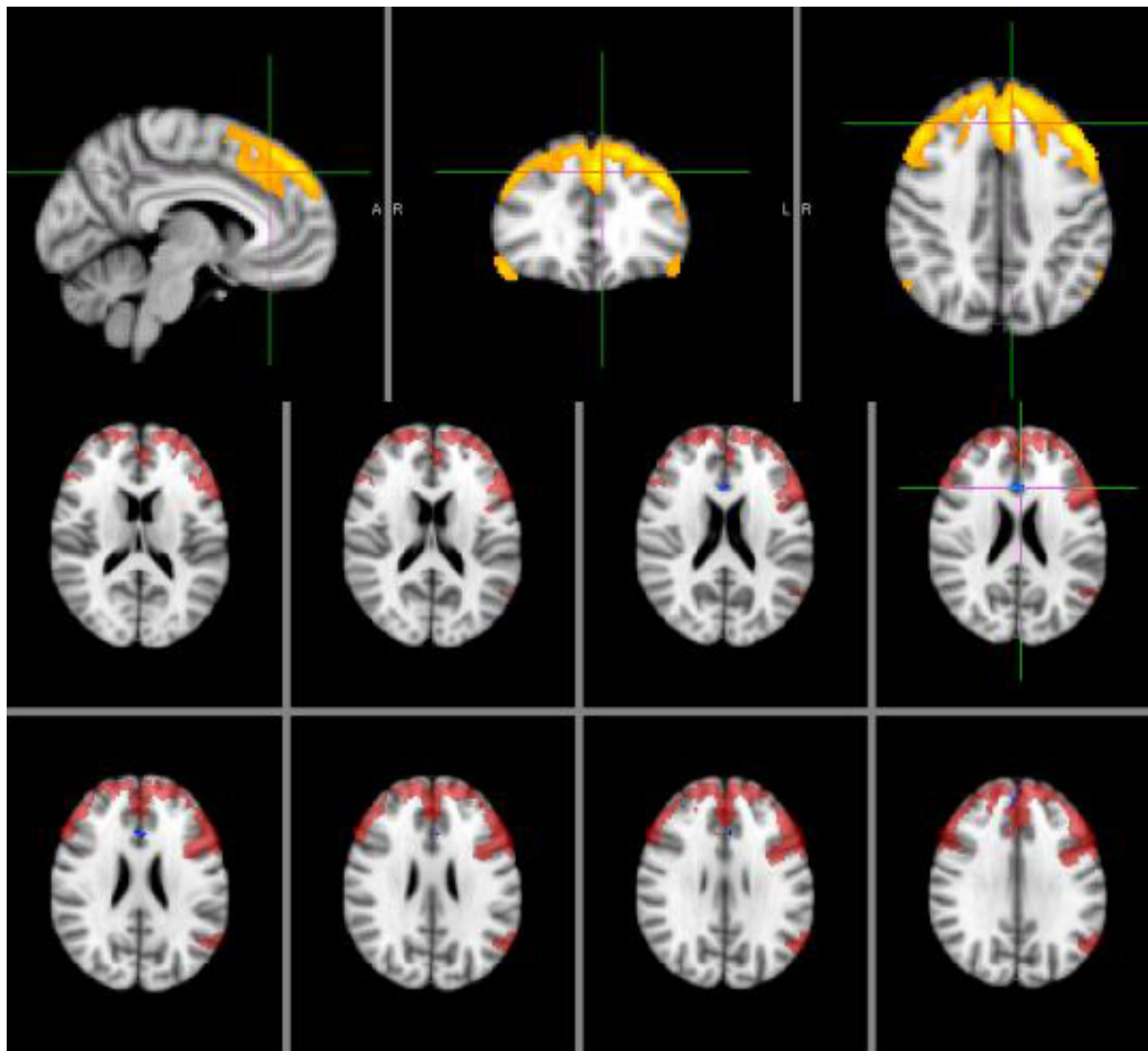


Abbildung 32: Die obere Reihe zeigt das frontale Netzwerk der gesamten Versuchsgruppe. Das Fadenkreuz der oberen Reihe markiert den paracingulären Gyrus. In den unteren beiden Reihen der Abbildung ist die Kontrollgruppe rot-durchscheinend dargestellt, blau-hervorgehoben sind Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen bei $p < 0,05$. Das Fadenkreuz der mittleren Reihe markiert ein signifikantes Cluster im anterioren Gyrus cinguli.

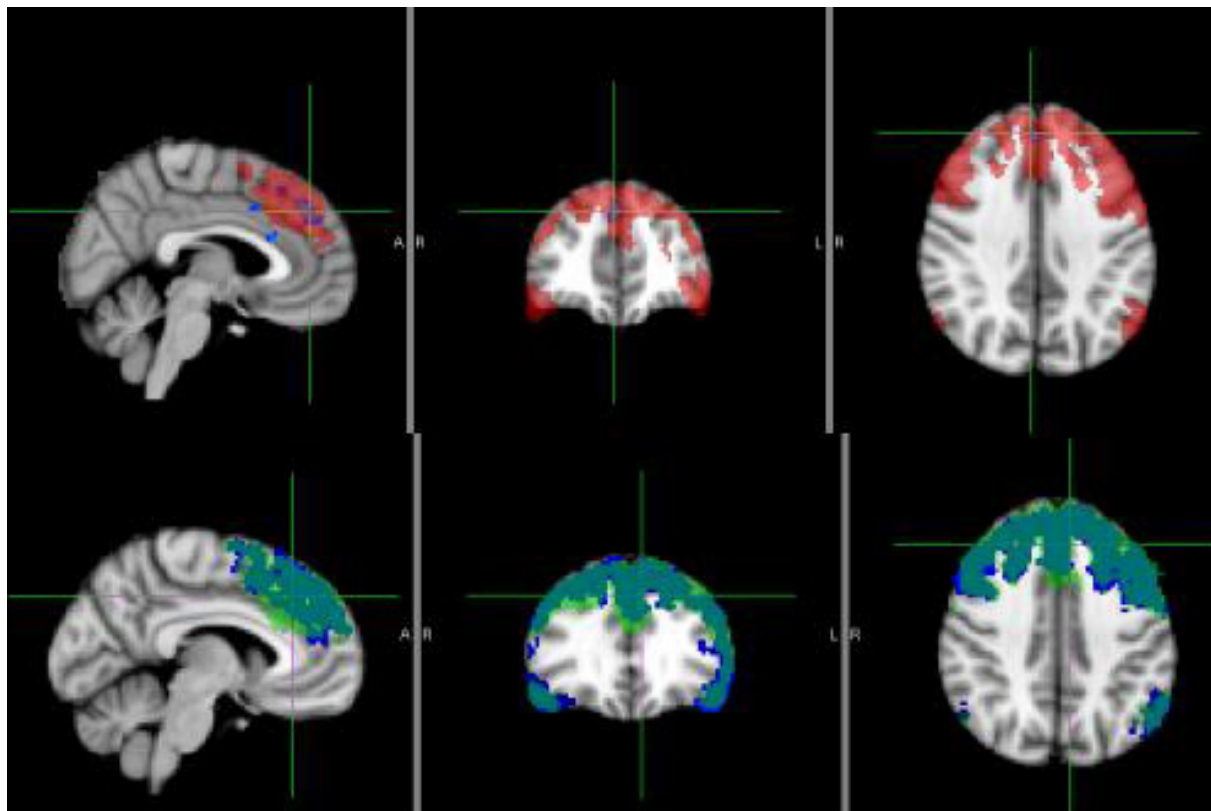


Abbildung 33: In der oberen Reihe ist das frontale Netzwerk der Kontrollgruppe rot dargestellt ($p < 0,01$), blau-hervorgehoben sind Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen bei $p < 0,05$. Zu erkennen sind Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten im Vergleich zu den Kontrollen im Gyrus cinguli und im Gyrus frontalis superior. Eine erhöhte Konnektivität der Kontrollen gegenüber der Patienten konnte bei $p < 0,05$ nicht festgestellt werden. Die untere Reihe der Abbildung zeigt blau das frontale Netzwerk der Kontrollen und grün das der Patienten.

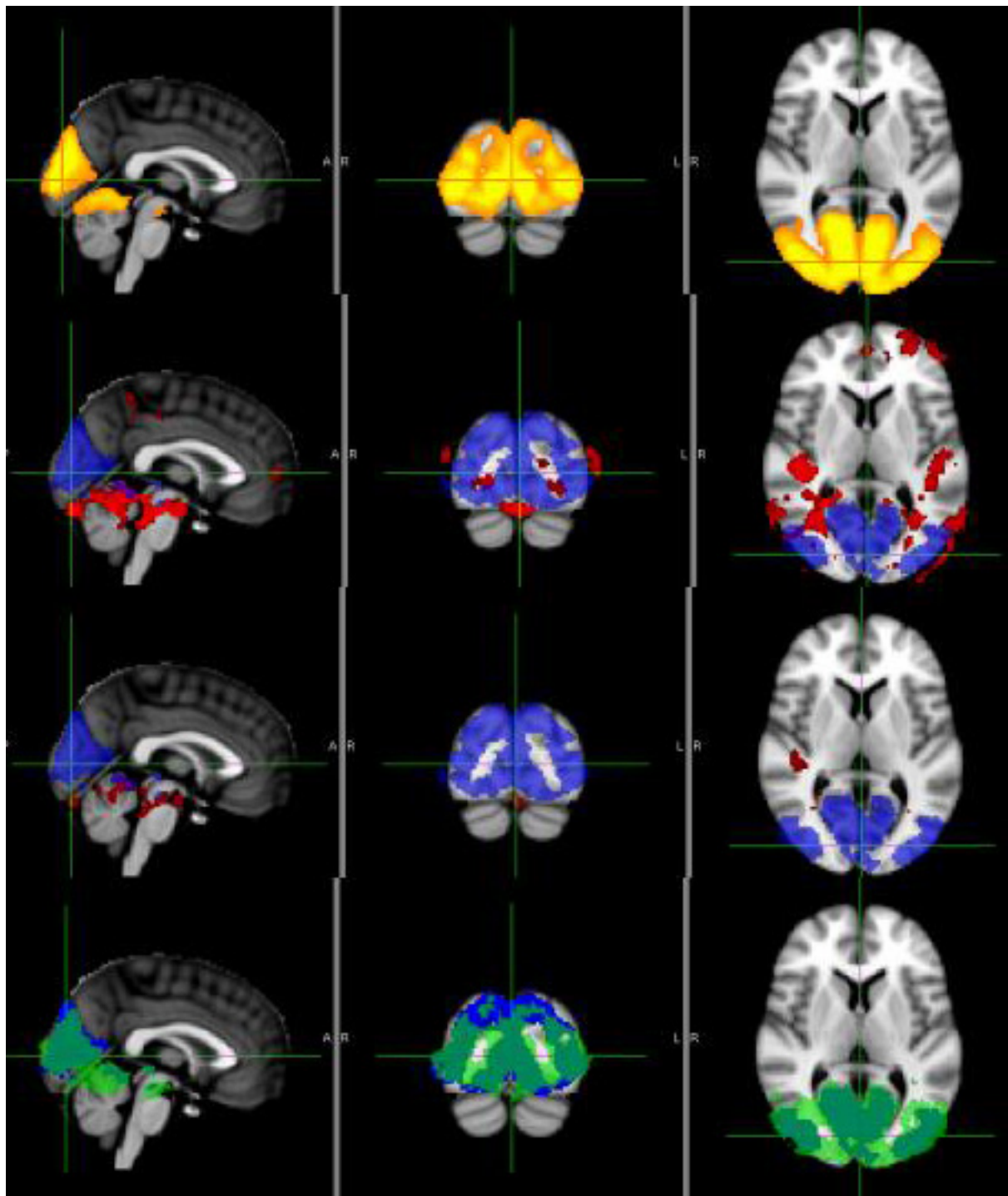


Abbildung 34: Die erste Reihe der Abbildung zeigt das visuelle Netzwerk aller 80 Probanden. In der zweiten und dritten Reihe ist das visuelle Netzwerk der Kontrollen blau dargestellt, in rot sind in der zweiten Reihe bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen gezeigt. In der dritten Reihe wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0,01$ erhöht. Die untere Reihe der Abbildung zeigt in blau das visuelle Netzwerk der Kontrollen und in grün-durchscheinend das der Patienten.

8.3.2.5 Kontrollen im Vergleich mit nach ALSFRS-r stratifizierten leicht betroffenen Patienten Diese Analyse zeigt den Vergleich der Gruppe aus 40 gesunden Kontrollen gegen die leichter betroffene Hälfte der ALS-Patienten. Grundlage der Stratifizierung in die Gruppen nach Schweregrad war der ALSFRS-r. Es wurden 21 unabhängige Komponenten ermittelt, darunter das Default Mode Network, das motorische Netzwerk, das frontale Netzwerk und das visuelle Netzwerk.

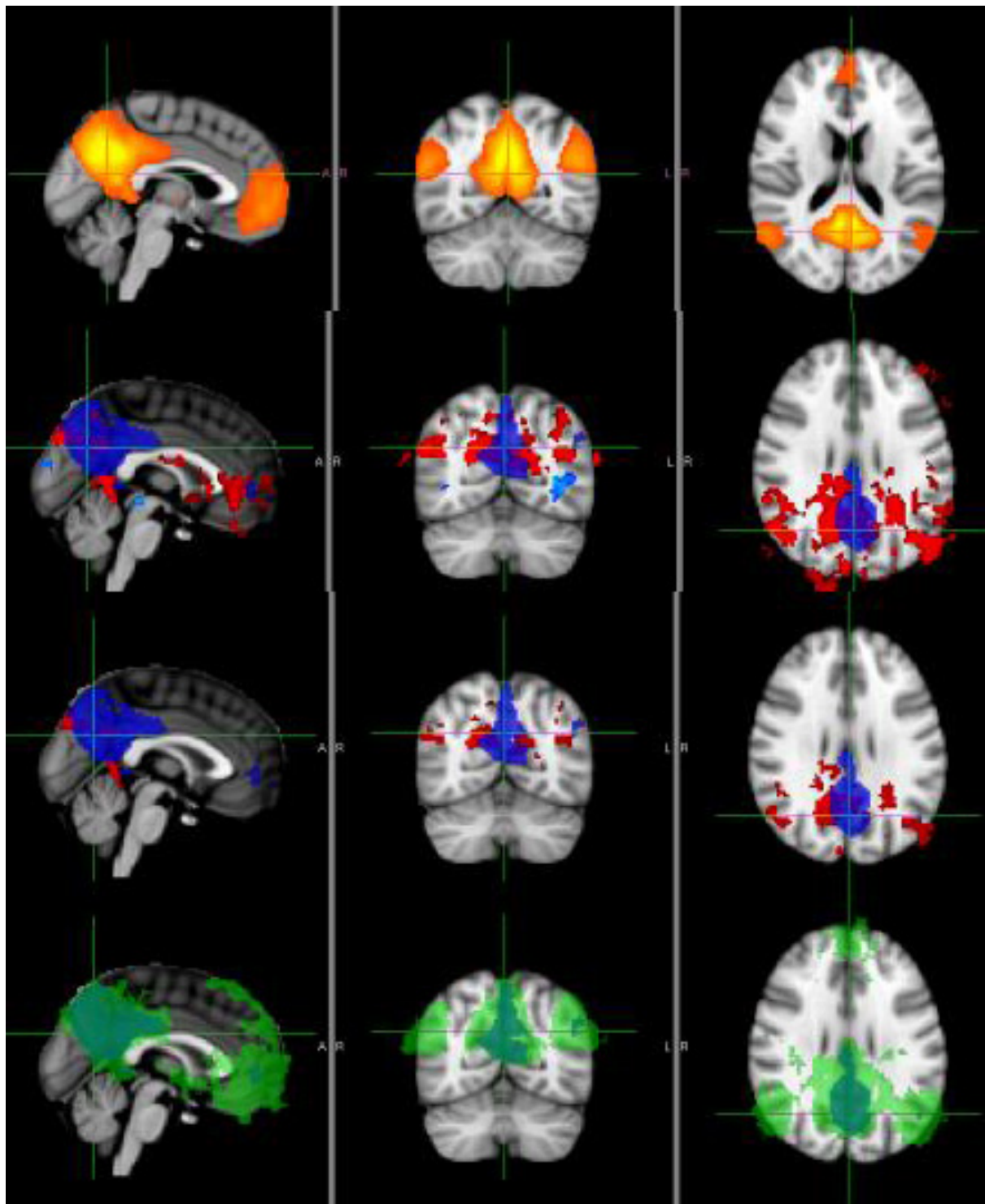


Abbildung 35: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das DMN der gesamten Subgruppenanalyse. Die zweite und dritte Reihe zeigt blau das DMN der Kontrollen. In der zweiten Reihe sind rot Cluster mit erhöhter Konnektivität Patienten größer Kontrollen bei $p < 0,05$ dargestellt. Bei $p < 0,05$ kommt okzipital noch ein signifikantes Cluster Kontrollen größer Patienten in hellblau zur Darstellung. In der dritten Reihe der Abbildung wurde das Signifikanzniveau des Gruppenvergleichs auf $p < 0,01$ angehoben. Die untere Reihe der Abbildung zeigt in blau das DMN der Kontrollen und in grün das der nach ALSFRS-r weniger stark betroffenen Hälfte der Patientengruppe.

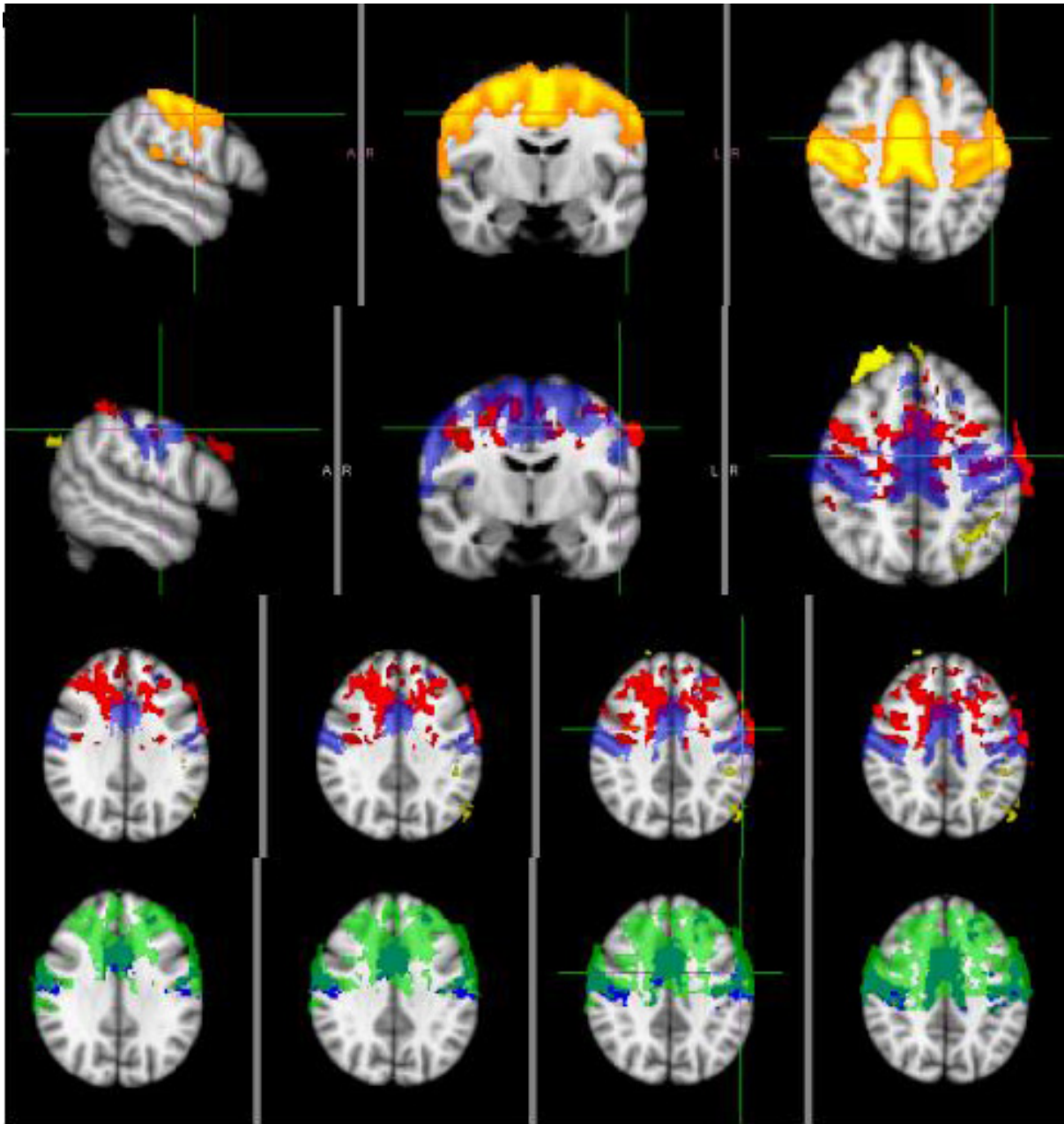


Abbildung 36: Die obere Reihe zeigt die als sensomotorisches Netzwerk ausgewählte unabhängige Komponente. Das Fadenkreuz markiert jeweils den Gyrus präfrontalis. Die zweite und die dritte Reihe zeigen blau-durchscheinend das sensomotorische Netzwerk der gesunden Kontrollen. Gelb sind Cluster mit bei $p < 0,05$ höherer Konnektivität der Kontrollen größer derjenigen der Patienten. Rot dargestellt sind Cluster mit bei $p < 0,05$ höherer Konnektivität Patienten größer Kontrollen. Die untere Reihe zeigt blau das sensomotorische Netzwerk der Kontrollen und grün-durchscheinend das der Patienten.

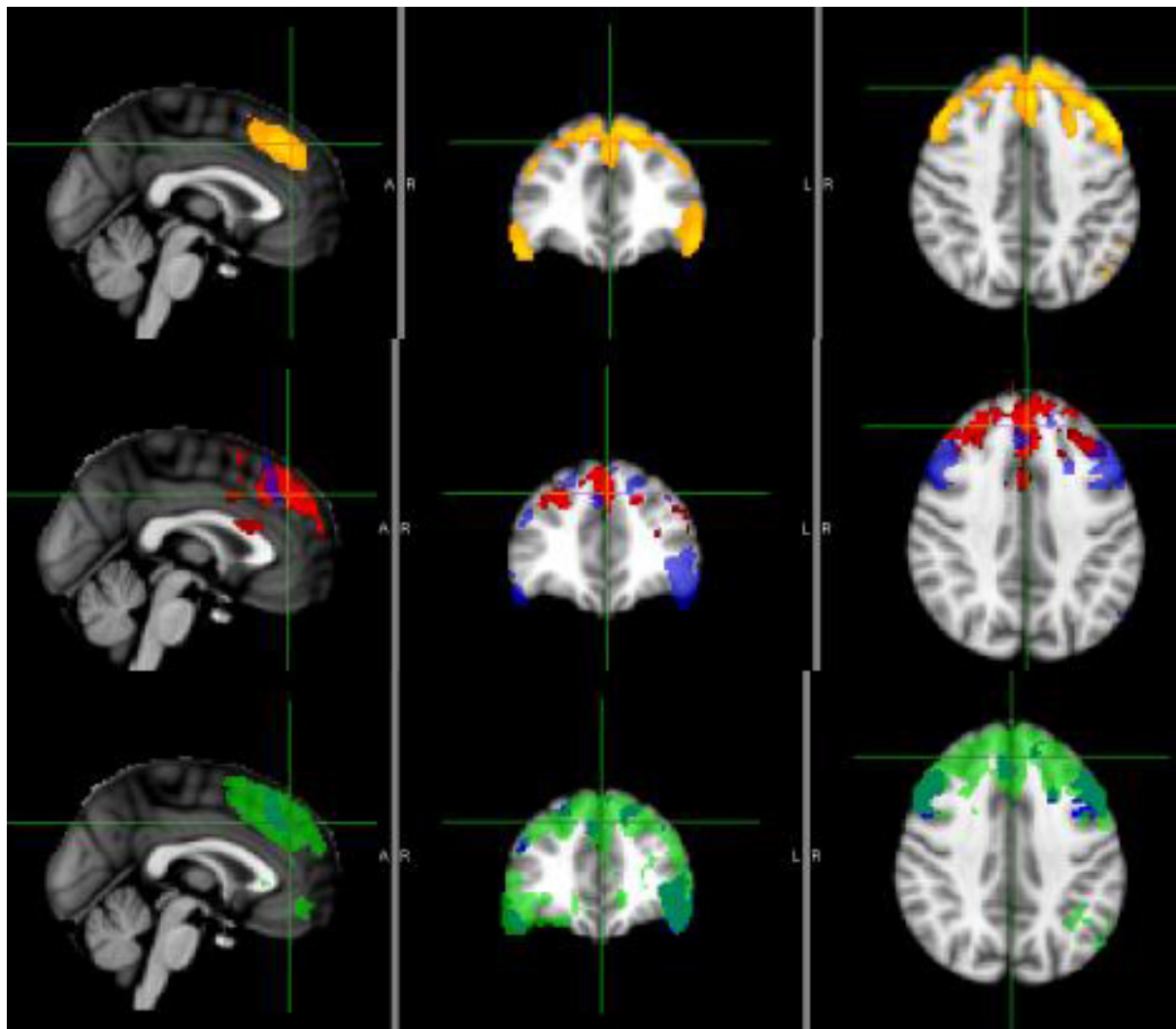


Abbildung 37: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das frontale Netzwerk aller Probanden dieser Gruppe. Die mittlere Reihe zeigt blau-durchscheinend das frontale Netzwerk der gesunden Kontrollen und rot Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen bei $p < 0,05$. Kontrollen größer Patienten ergab bei $p < 0,05$ keine Cluster erhöhter Konnektivität. Die untere Reihe der Abbildung zeigt blau das frontale Netzwerk der Kontrollen und grün-durchscheinend das der Patienten.

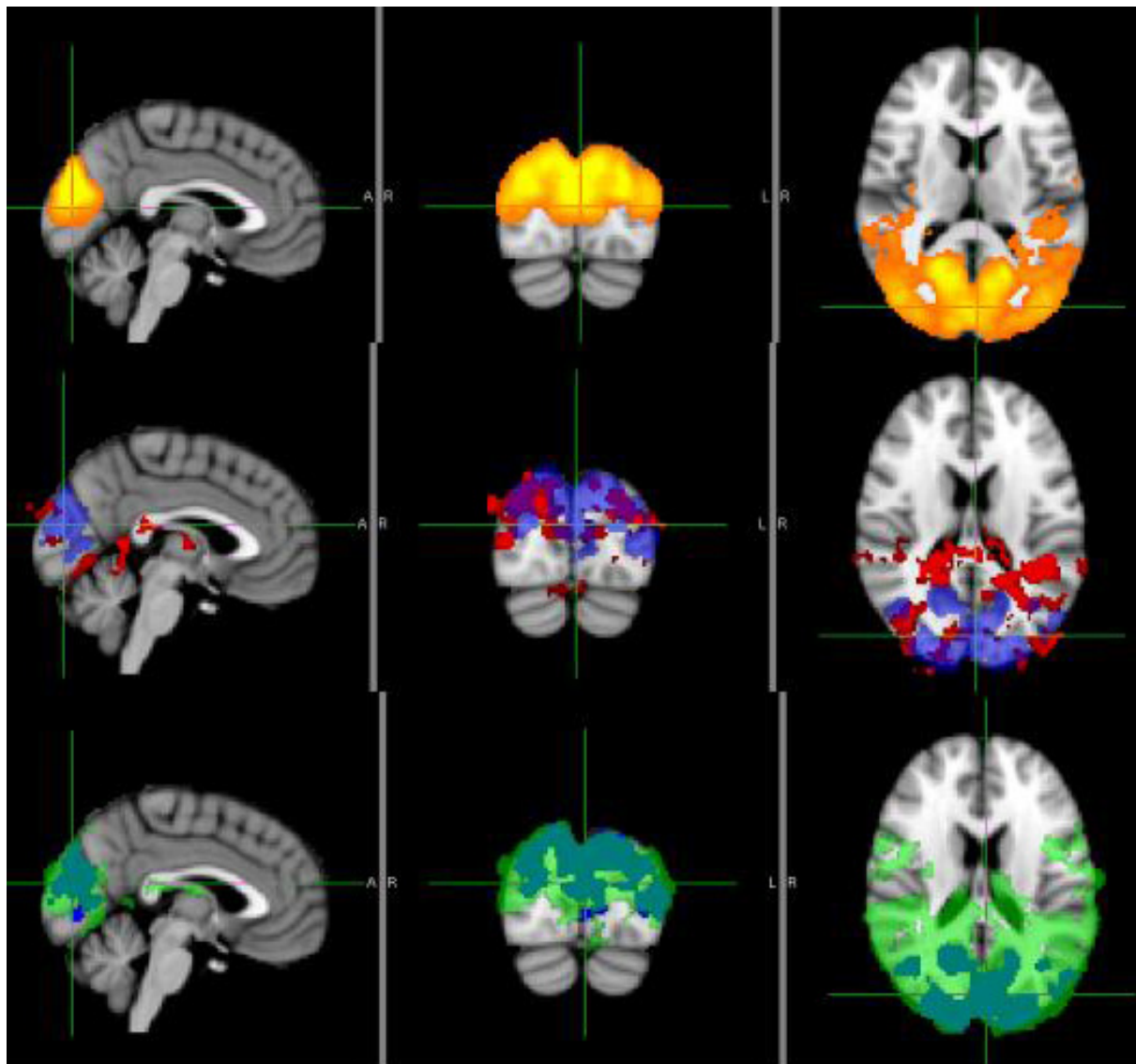


Abbildung 38: In der oberen Reihe ist das visuelle Netzwerk der 40 gesunden Kontrollen und der 20 weniger stark betroffenen ALS-Patienten zu sehen. Die mittlere zeigt blau-durchscheinend das visuelle Netzwerk der Kontrollen und rot bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit stärkerer Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster erhöhter Konnektivität der Kontrollen größer der Patienten festgestellt. Die untere Reihe zeigt blau das visuelle Netzwerk der Kontrollen und hellgrün-durchscheinend das visuelle Netzwerk der Patienten.

8.3.2.6 Kontrollen im Vergleich mit nach ALSFRS-r stratifizierten schwer betroffenen Patienten Diese Analyse zeigt den Vergleich der Gruppe aus 40 gesunden Kontrollen gegen die schwer betroffene Hälfte der ALS-Patienten. Grundlage der Stratifizierung in die Gruppen nach Schweregrad war der ALSFRS-r. Es wurden 17 unabhängige Komponenten ermittelt, darunter das Default Mode Network, das motorische Netzwerk und das visuelle Netzwerk. Ein eindeutig frontales Netzwerk konnte nicht gezeigt werden.

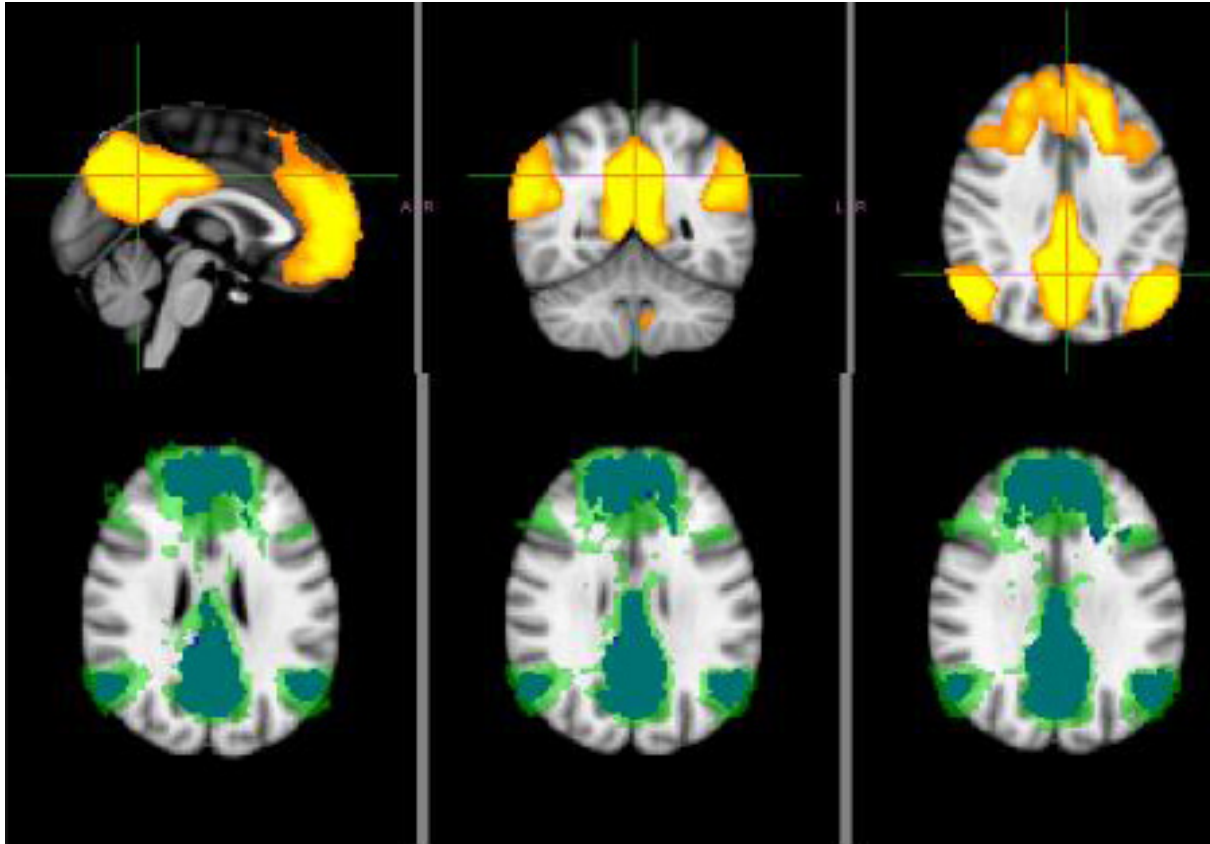


Abbildung 39: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das DMN der Versuchsgruppe. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster erhöhter Konnektivität gefunden. Die untere Reihe zeigt in blau bzw. in dunkelgrün das DMN der Kontrollen, und hellgrün das DMN der schwer betroffenen ALS-Patienten.

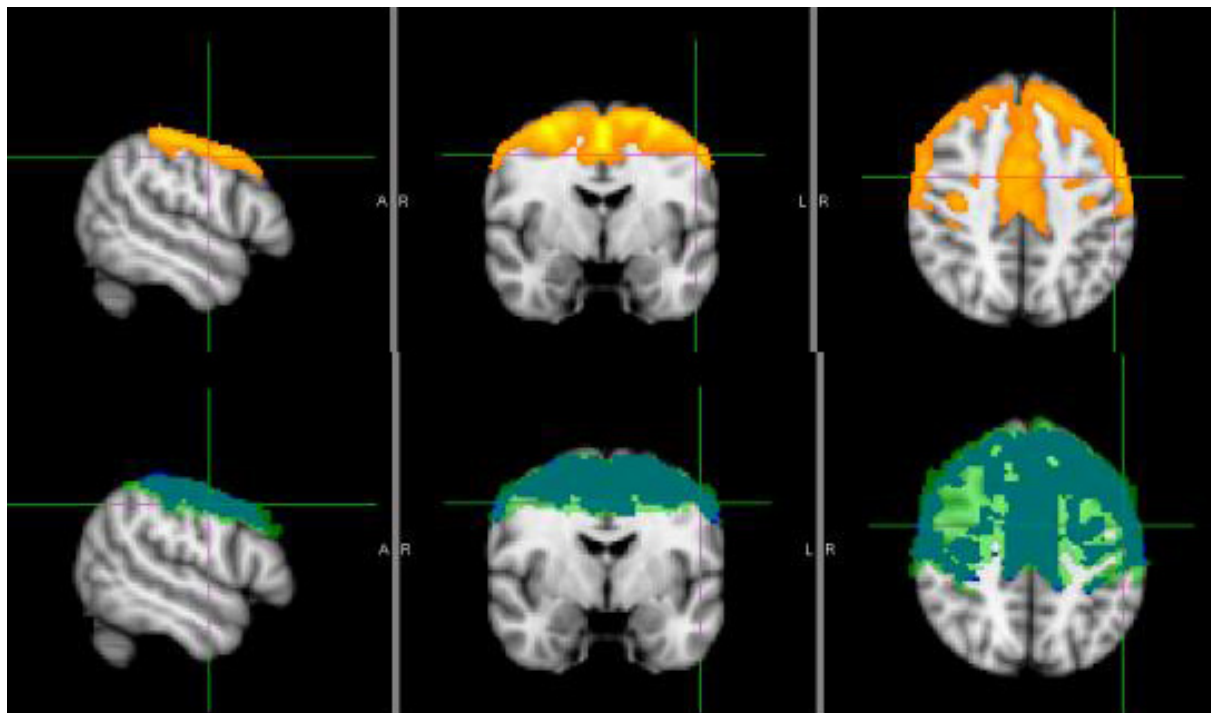


Abbildung 40: Die obere Reihe zeigt das sensomotorische Netzwerk der Gesamtgruppe aus 40 Kontrollen und den 20 schwer betroffenen Patienten. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit erhöhter Konnektivität einer der Gruppen festgestellt. Die untere Abbildung zeigt blau bzw. dunkelgrün-überlagert die Ausdehnung des sensomotorischen Netzwerkes der Kontrollen und hellgrün die der Patienten. Das Fadenkreuz markiert den Gyrus präcentralis.

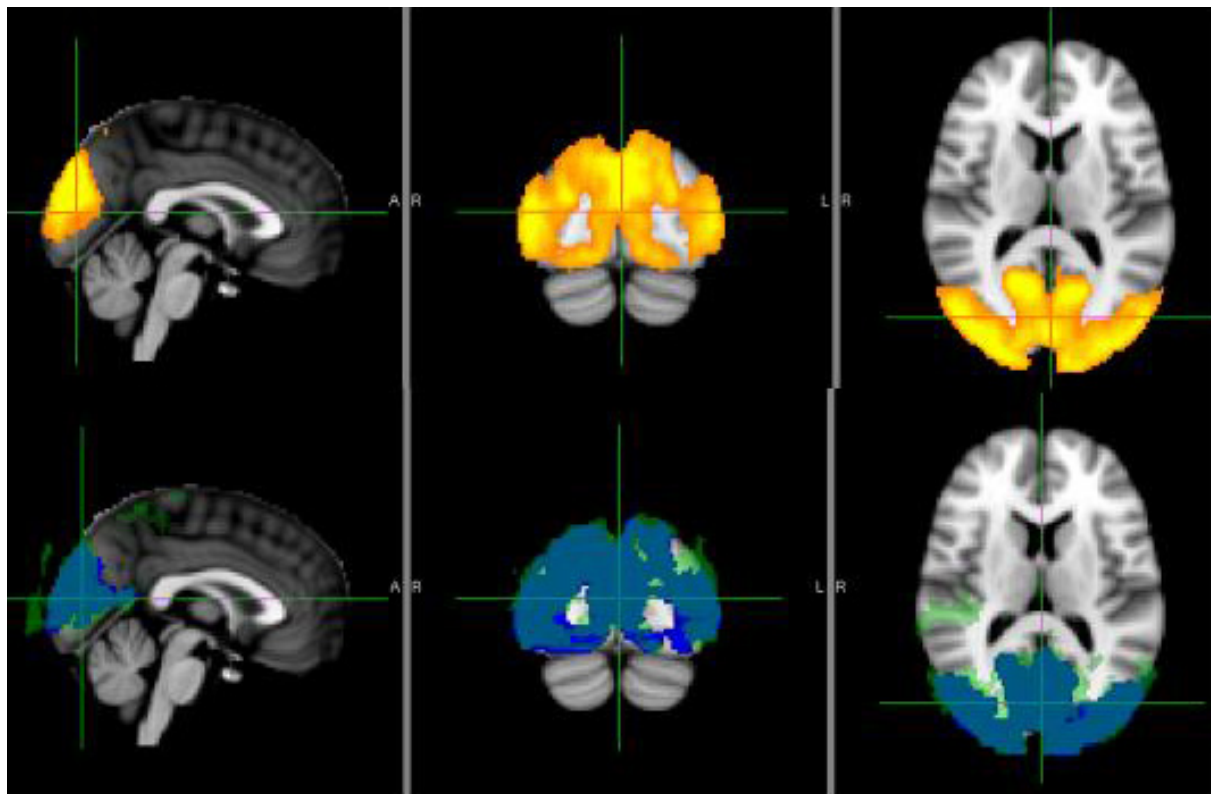


Abbildung 41: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das visuelle Netzwerk der 40 gesunden Kontrollen und der 20 schwer betroffenen Patienten. Bei $p < 0,05$ wurden in beiden Gruppen keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität festgestellt. Die untere Abbildung zeigt blau bzw. dunkelgrün-überlagert das visuelle Netzwerk der Kontrollen. Hellgrün-durchscheinend sind die 20 schwer betroffenen Patienten dargestellt.

8.3.2.7 Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit vorrangiger Symptomatik der oberen Extremität Die Versuchsgruppe stellt den Vergleich zwischen den 40 gesunden Kontrollen und dem Anteil der Patientengruppe mit führender Symptomatik der oberen Extremitäten (14 Patienten) dar. Es wurden 20 unabhängige Komponenten ermittelt, darunter das Default-Mode-Network, das motorische Netzwerk, das frontale Netzwerk und das visuelle Netzwerk.

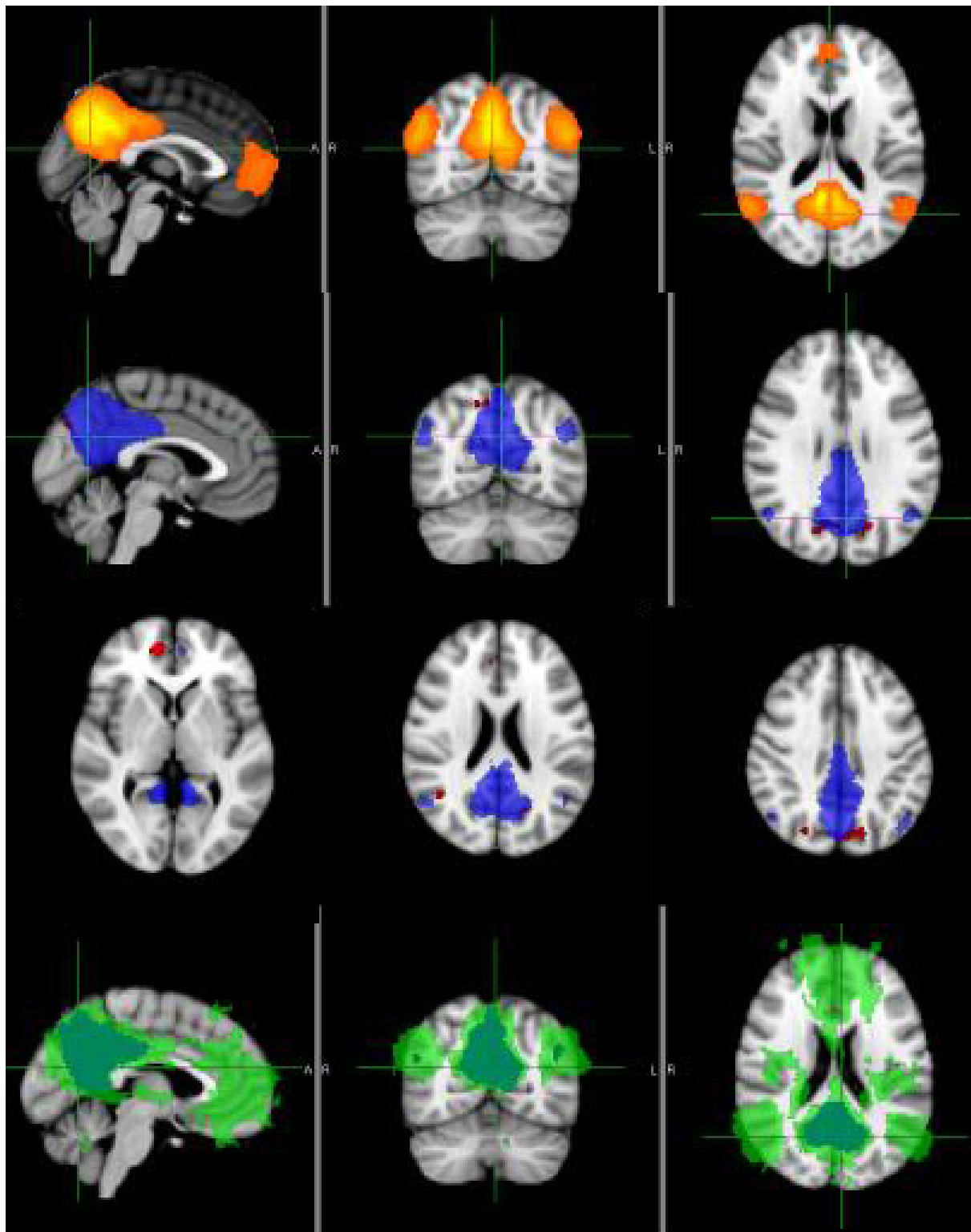


Abbildung 42: In der oberen Reihe ist das DMN der gesamten Versuchsgruppe dargestellt. In der zweiten und dritten Reihe ist zur Orientierung das DMN der gesunden Kontrollen durchscheinend-blau abgebildet. Rot sind Cluster mit $p < 0,05$ signifikant erhöhter Konnektivität der Patienten mit vorrangiger Symptomausprägung der oberen Extremität gegenüber den gesunden Kontrollen gezeigt. Umgekehrt (Kontrollen höhere Konnektivität als Patienten) fanden sich mit $p < 0,05$ keine signifikanten Cluster. In der unteren Reihe ist das DMN der Kontrollen blau und das der Patienten dieser Gruppe grün-durchscheinend dargestellt.

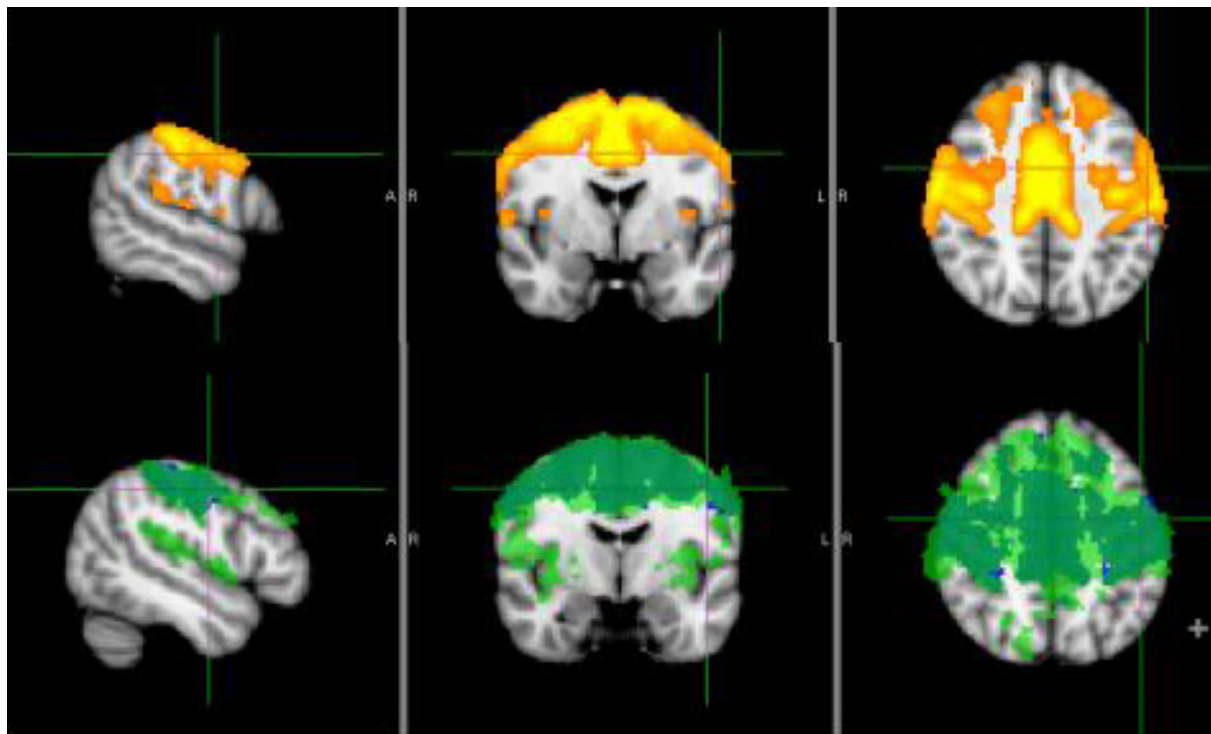


Abbildung 43: Dargestellt ist in der oberen Reihe das sensomotorische Netzwerk der gesamten Versuchsgruppe. Bei $p < 0,05$ wurden keine signifikanten Cluster erhöhter Konnektivität ermittelt. Die untere Reihe der Darstellung zeigt das sensomotorische Netzwerk der Kontrollen in blau und jenes der Patienten mit führender Symptomatik der oberen Extremität in hellgrün-durchscheinend.

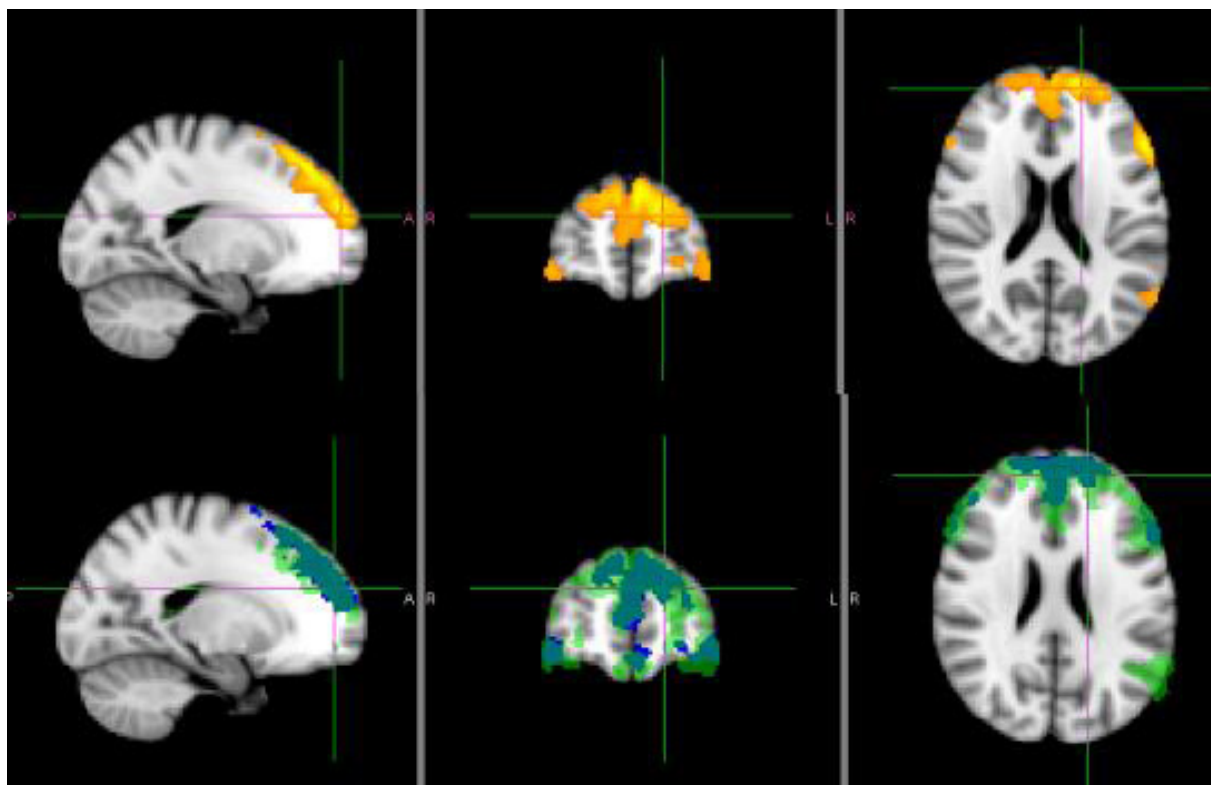


Abbildung 44: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das frontale Netzwerk der gesamten Subgruppenanalyse. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität gefunden. Die untere Reihe der Abbildung zeigt blau das frontale Netzwerk der gesunden Kontrollen und hellgrün-durchscheinend das der Patienten mit vorrangiger Symptomatik der oberen Extremität.

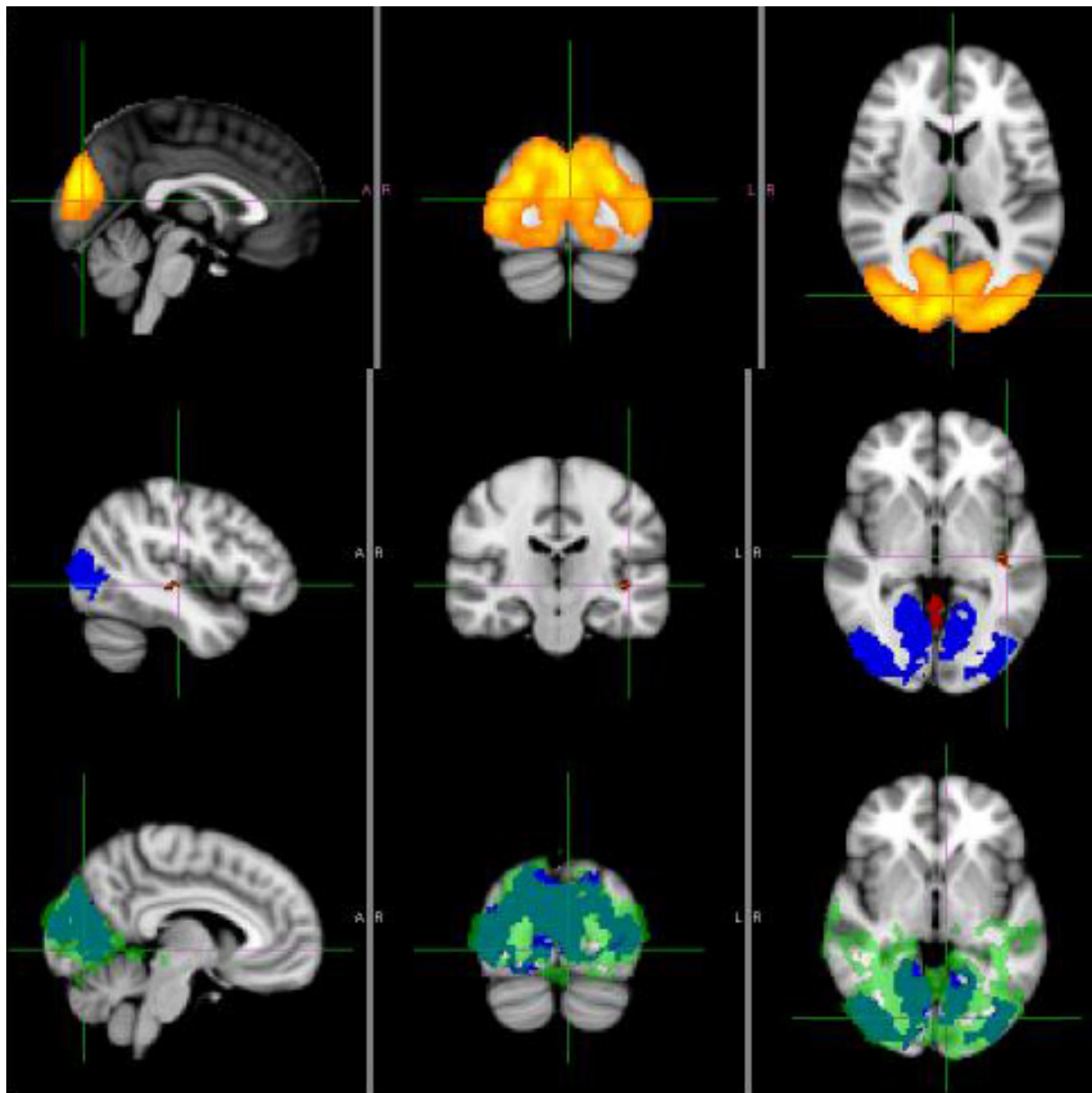


Abbildung 45: Die obere Reihe zeigt das visuelle Netzwerk der gesamten Subgruppenanalyse. Die zweite Reihe zeigt blau das visuelle Netzwerk der Kontrollen und rot bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten mit vorrangiger Symptomatik der oberen Extremitäten gegenüber den Kontrollen. Umgekehrt wurden keine Cluster erhöhter Konnektivität gefunden. Die untere Reihe zeigt blau das visuelle Netzwerk der Kontrollen und hellgrün-durchscheinend das visuelle Netzwerk der Patienten.

8.3.2.8 Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender Symptomatik der unteren Extremität Diese Analyse vergleicht die 40 gesunden Kontrollen mit jenen 13 Patienten der Patientenkohorte, die zum Versuchszeitpunkt eine führende Symptomatik der unteren Extremitäten aufwiesen. Es wurden 23 unabhängige Komponenten gefunden, darunter das Default Mode Network, das motorische Netzwerk und das visuelle Netzwerk sowie ein als frontal gewertetes Netzwerk.

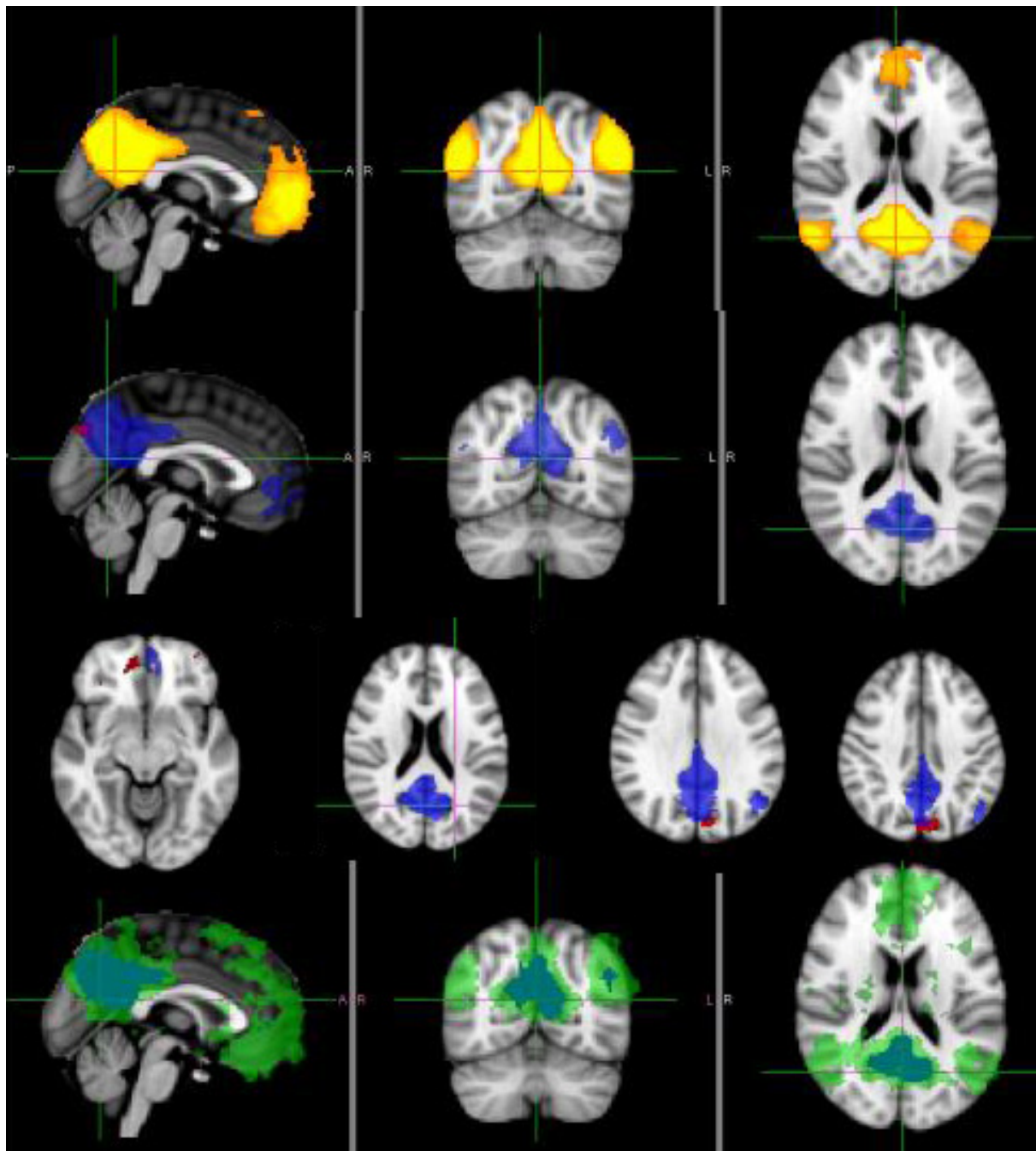


Abbildung 46: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das DMN der gesamten Versuchsgruppe. In der zweiten und dritten Reihe ist blau das DMN der Kontrollen und rot bei $p < 0,05$ signifikante Cluster erhöhter Konnektivität der Patienten größer der Kontrollen dargestellt. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit erhöhter Konnektivität Kontrollen größer Patienten gefunden. Die untere Reihe der Abbildung zeigt blau das DMN der gesunden Kontrollen und grün-durchscheinend das DMN der Patienten mit führender Symptomatik der unteren Extremitäten.

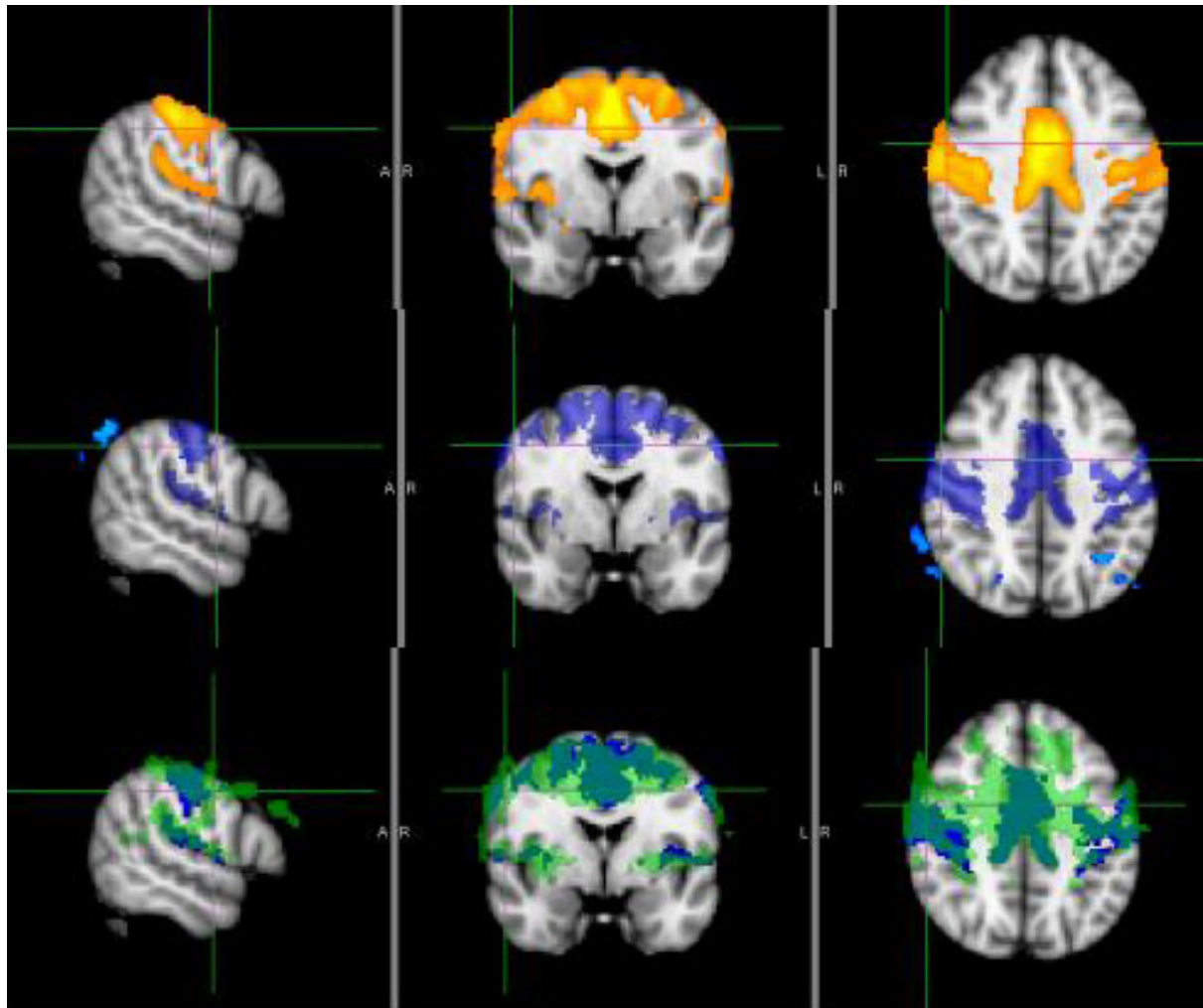


Abbildung 47: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das sensomotorische Netzwerk der Gesamtkohorte. Die mittlere Reihe der Abbildung zeigt dunkelblau das motorische Netzwerk der gesunden Kontrollen und hellblau bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit erhöhter Konnektivität der Kontrollen größer den Patienten. Die untere Reihe der Abbildung zeigt blau das sensomotorische Netzwerk der gesunden Kontrollen und grün-durchscheinend das der Patienten mit führender Symptomatik der unteren Extremitäten.

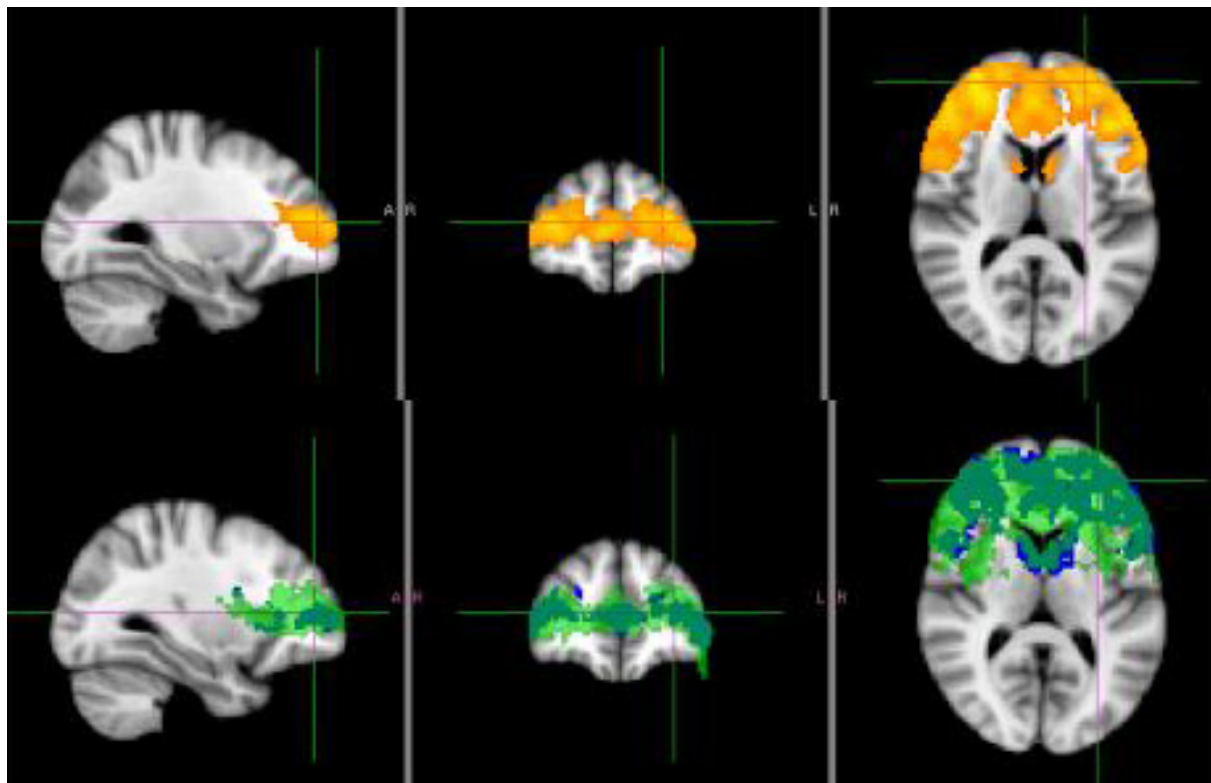


Abbildung 48: Die erste Reihe der Abbildung zeigt das am ehesten als frontal identifizierte Netzwerk der Gesamtkohorte. Die zweite Reihe zeigt blau das frontale Netzwerk der Kontrollen und grün-durchscheinend das frontale Netzwerk der Patienten mit führender Symptomatik der unteren Extremität. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität im Gruppenvergleich festgestellt.

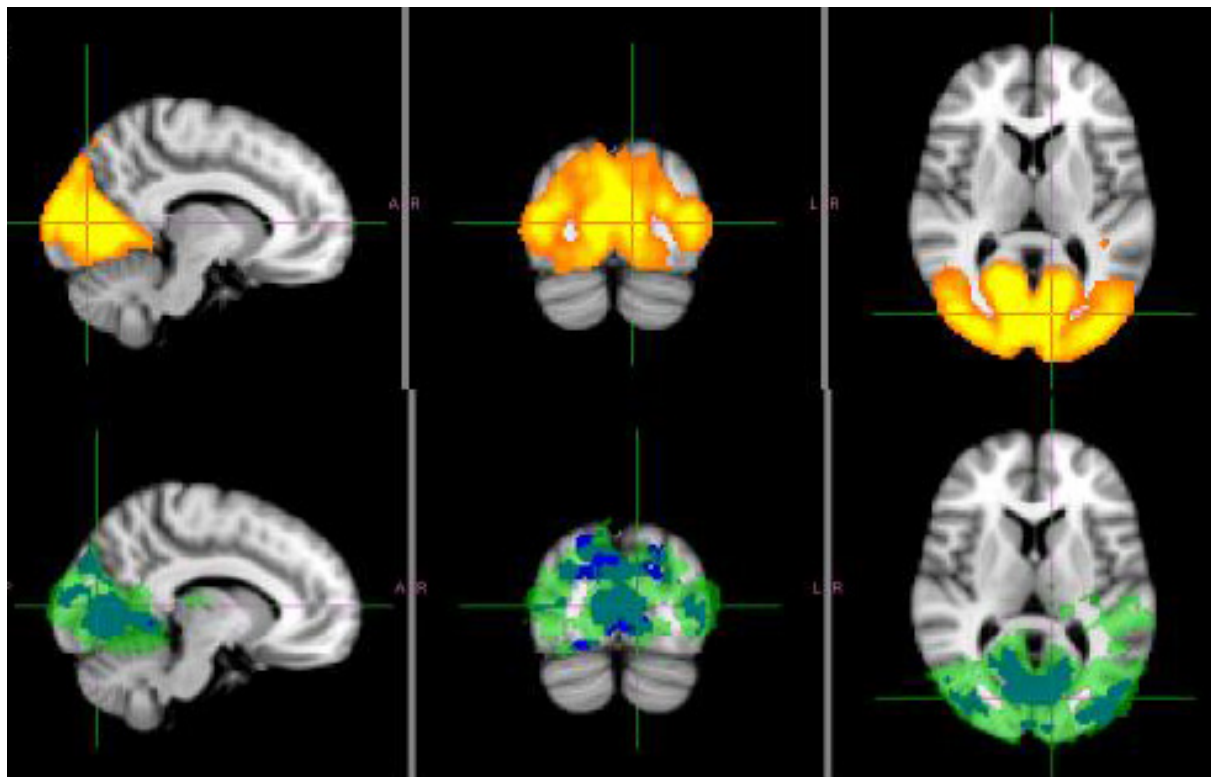


Abbildung 49: Die erste Reihe der Abbildung zeigt das visuelle Netzwerk der Gesamtkohorte. Die zweite Reihe zeigt blau das visuelle Netzwerk der Kontrollen und grüner durchscheinend das visuelle Netzwerk der Patienten mit führender Symptomatik der unteren Extremität. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität im Gruppenvergleich festgestellt.

8.3.2.9 Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten Diese Analyse vergleicht die 40 gesunden Kontrollen mit dem gesamten Anteil der ALS-Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten, das bedeutet jene 27 Patienten, die sich aus der „flail arm“ und der „flail leg“ Gruppe zusammensetzen. Es wurden 26 unabhängige Komponenten identifiziert, darunter das Default-Mode-Netzwerk, das motorische Netzwerk, das visuelle Netzwerk und ein als frontal gewertetes Netzwerk.

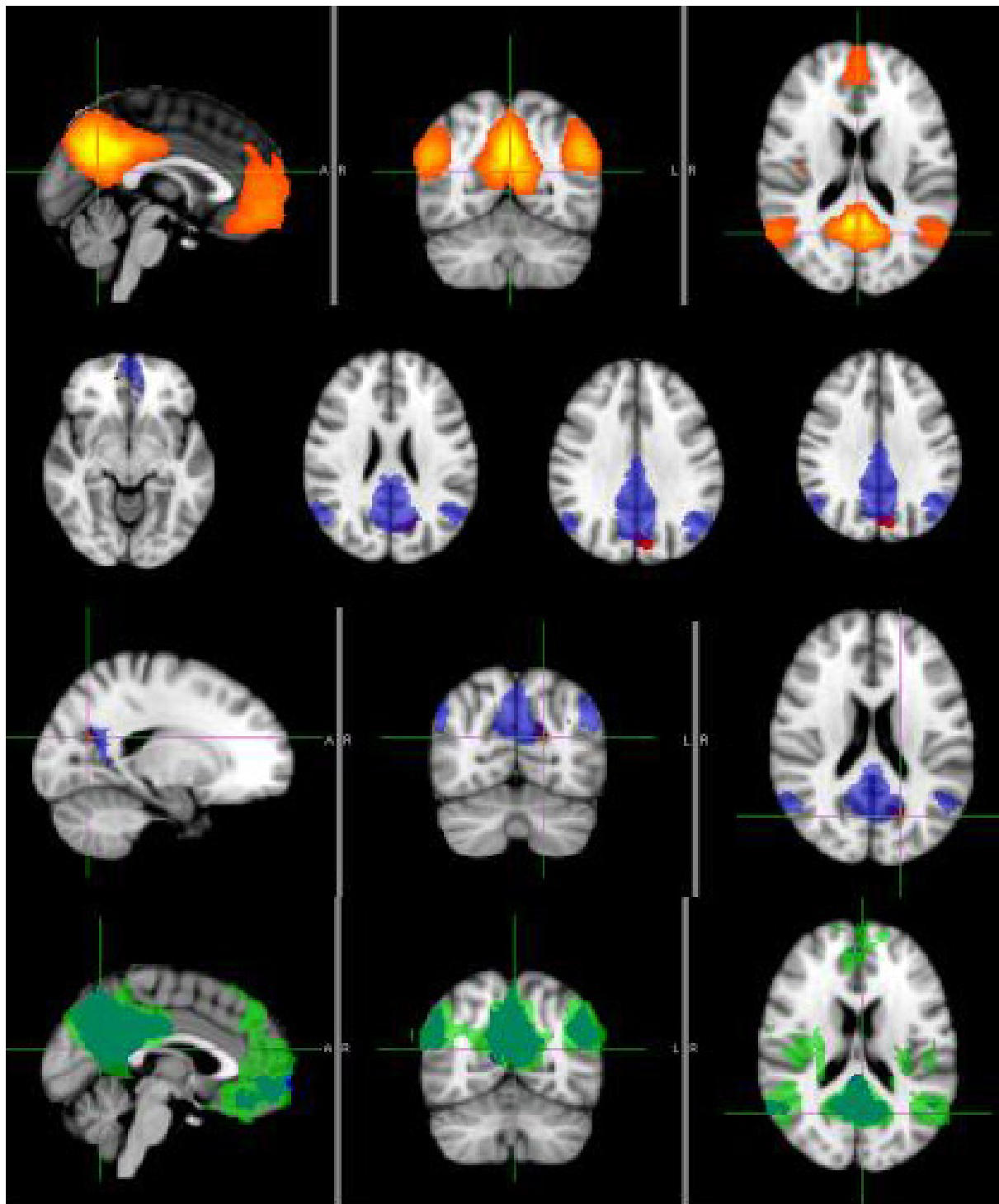


Abbildung 50: Die obere Reihe zeigt das DMN der gesamten Kohorte dieser Analyse. In der zweiten und dritten Reihe ist das DMN der gesunden Kontrollen zur besseren Orientierung blau dargestellt. Bei $p < 0,05$ kommen zwei Cluster erhöhter Konnektivität Patienten größer Kontrollen zur Darstellung. Ein größeres im linken Präcuneus und ein kleines im rechten paracingulären Gyrus. Cluster mit erhöhter Konnektivität Kontrollen größer Patienten wurden nicht gefunden. Die untere Reihe der Abbildung zeigt blau das DMN der Kontrollen und grün-durchscheinend das der Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten.

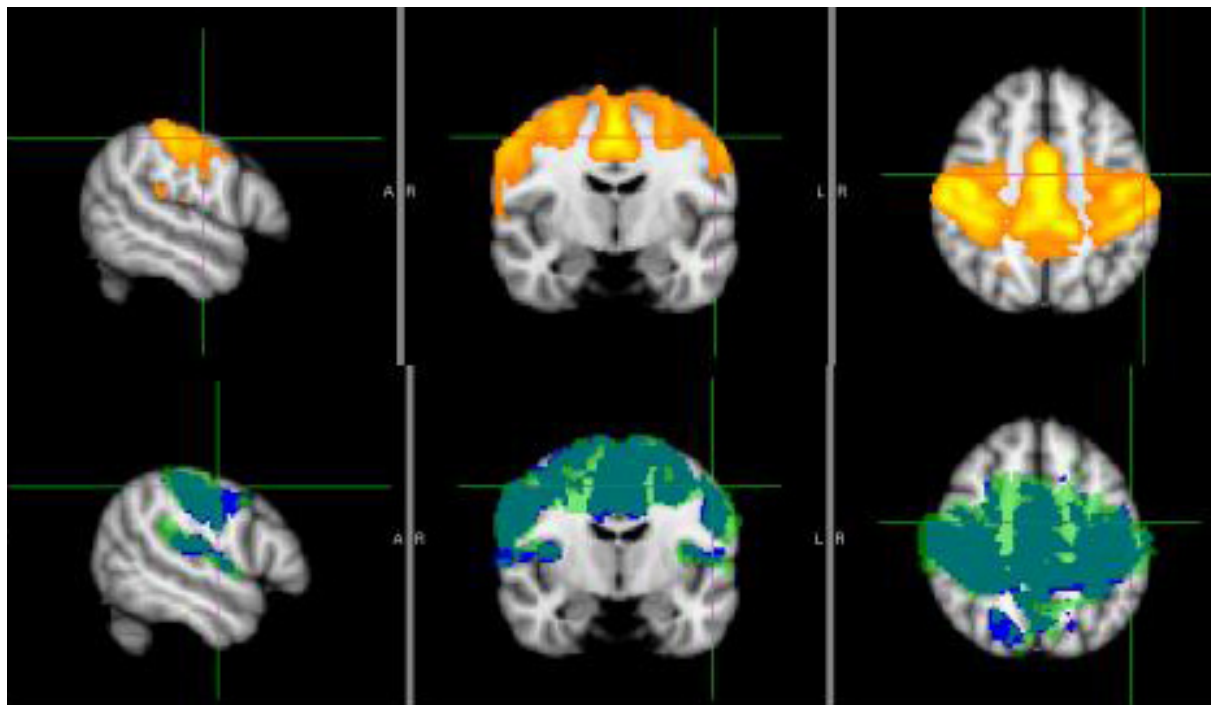


Abbildung 51: Die erste Reihe der Abbildung zeigt das sensomotorische Netzwerk der gesamten Subgruppenanalyse. Die untere Reihe zeigt blau das sensomotorische Netzwerk der Kontrollen und grün-durchscheinend das der Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten. Bei $p < 0,05$ wurden keine signifikanten Cluster mit erhöhter Konnektivität im Gruppenvergleich gefunden.

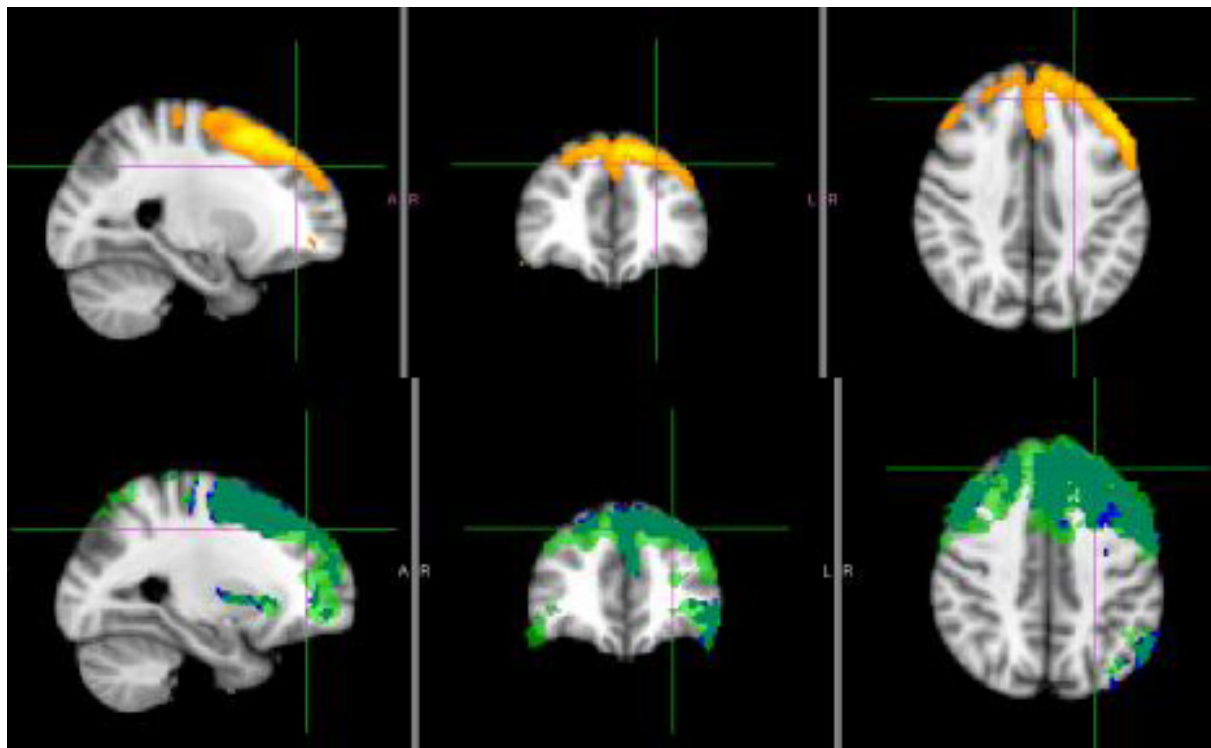


Abbildung 52: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das frontale Netzwerk der gesamten Versuchsgruppe dieser Analyse. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität gefunden. Die untere Reihe zeigt blau das frontale Netzwerk der gesunden Kontrollen und hellgrün-durchscheinend das der Patienten mit vorrangiger Symptomatik der Extremitäten.

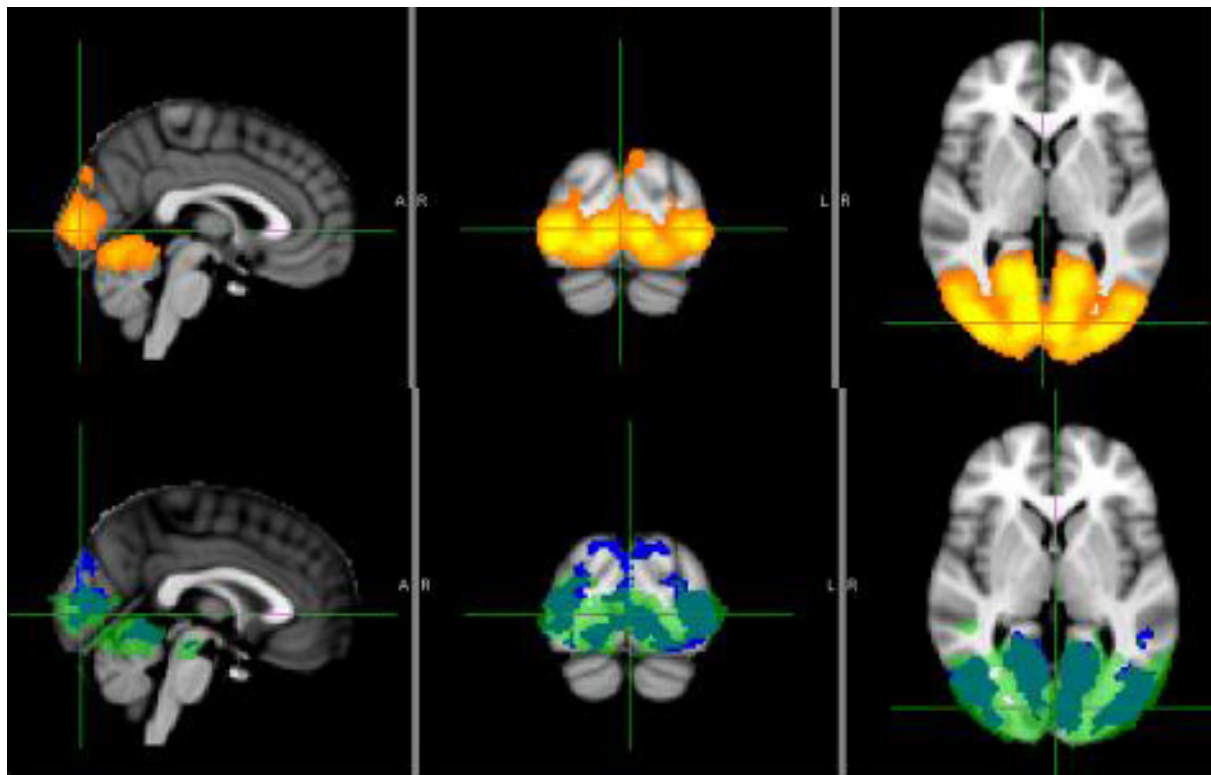


Abbildung 53: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das visuelle Netzwerk der gesamten Versuchsgruppe dieser Analyse. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität gefunden. Die untere Reihe zeigt blau das visuelle Netzwerk der gesunden Kontrollen und hellgrün-durchscheinend das der Patienten mit vorrangiger Symptomatik der Extremitäten.

8.3.2.10 Kontrollen im Vergleich mit Patienten mit führender bulbärer Symptomatik Diese Analyse vergleicht die 40 gesunden Kontrollen gegen 13 Patienten mit führender bulbärer Symptomatik. Es wurden 16 unabhängige Komponenten gefunden, darunter das Default Mode Network, das motorische Netzwerk und das visuelle Netzwerk. Ein eindeutiges frontales Netzwerk konnte nicht dargestellt werden.

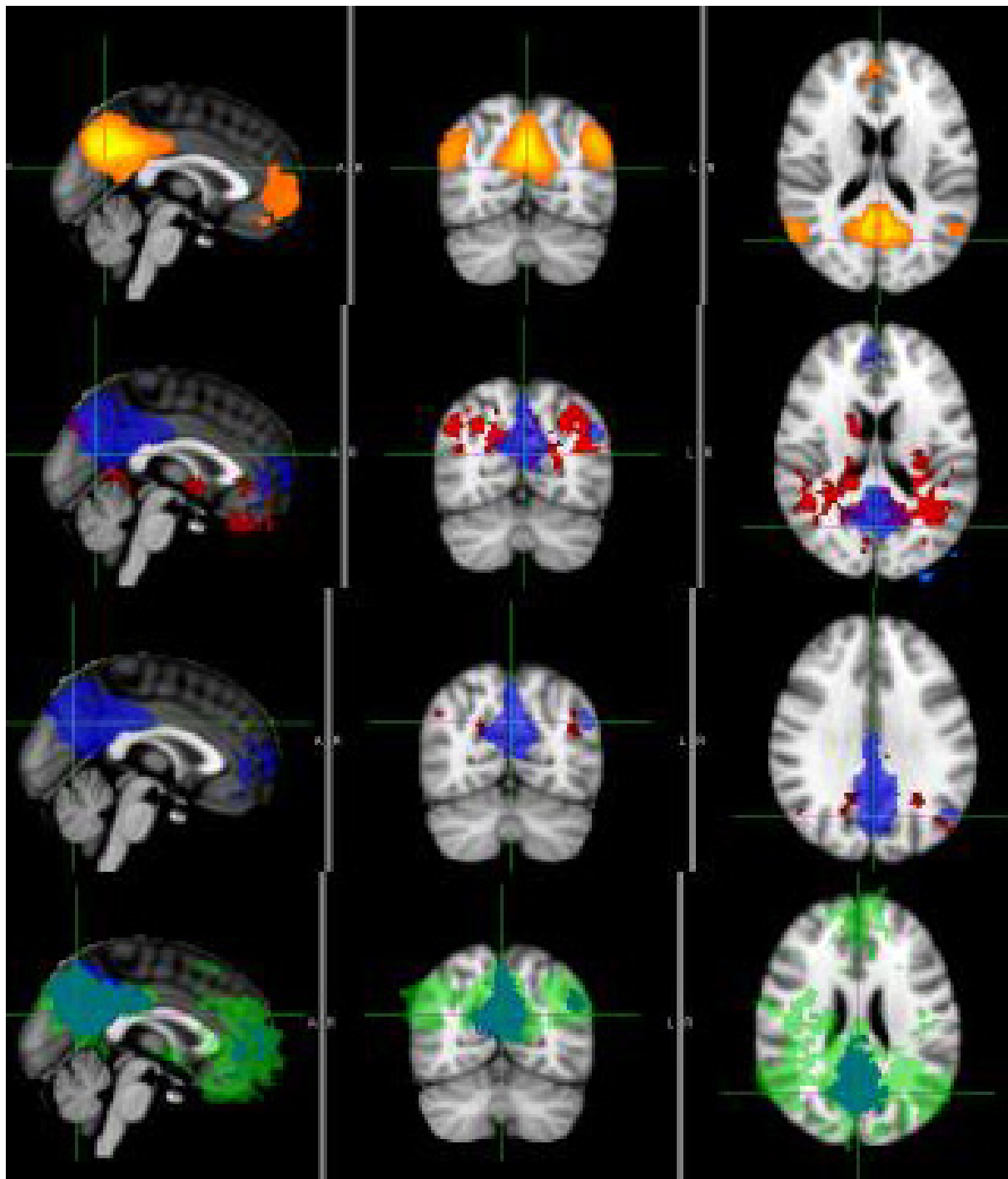


Abbildung 54: Die Abbildung zeigt in der oberen Reihe das DMN der gesamten Versuchsgruppe. Die zweite Reihe zeigt in dunkelblau-durchscheinend das DMN der gesunden Kontrollen und rot bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen. In hellblau sind in der zweiten Reihe der Abbildung okzipital (und außerhalb des Templates gelegen) bei $p < 0,05$ als Artefakte gewertete Cluster erhöhter Konnektivität Kontrollen größer Patienten zu erkennen. In der dritten Reihe wurde das Signifikanzniveau auf $p < 0.01$ angehoben. Blau-durchscheinend ist das DMN der Kontrollen und rot sind die Cluster mit erhöhter Konnektivität Patienten größer Kontrollen dargestellt. Die untere Reihe der Abbildung zeigt blau das DMN der Kontrollen und grün-durchscheinend das DMN der Patienten mit führend bulbärer Symptomatik.

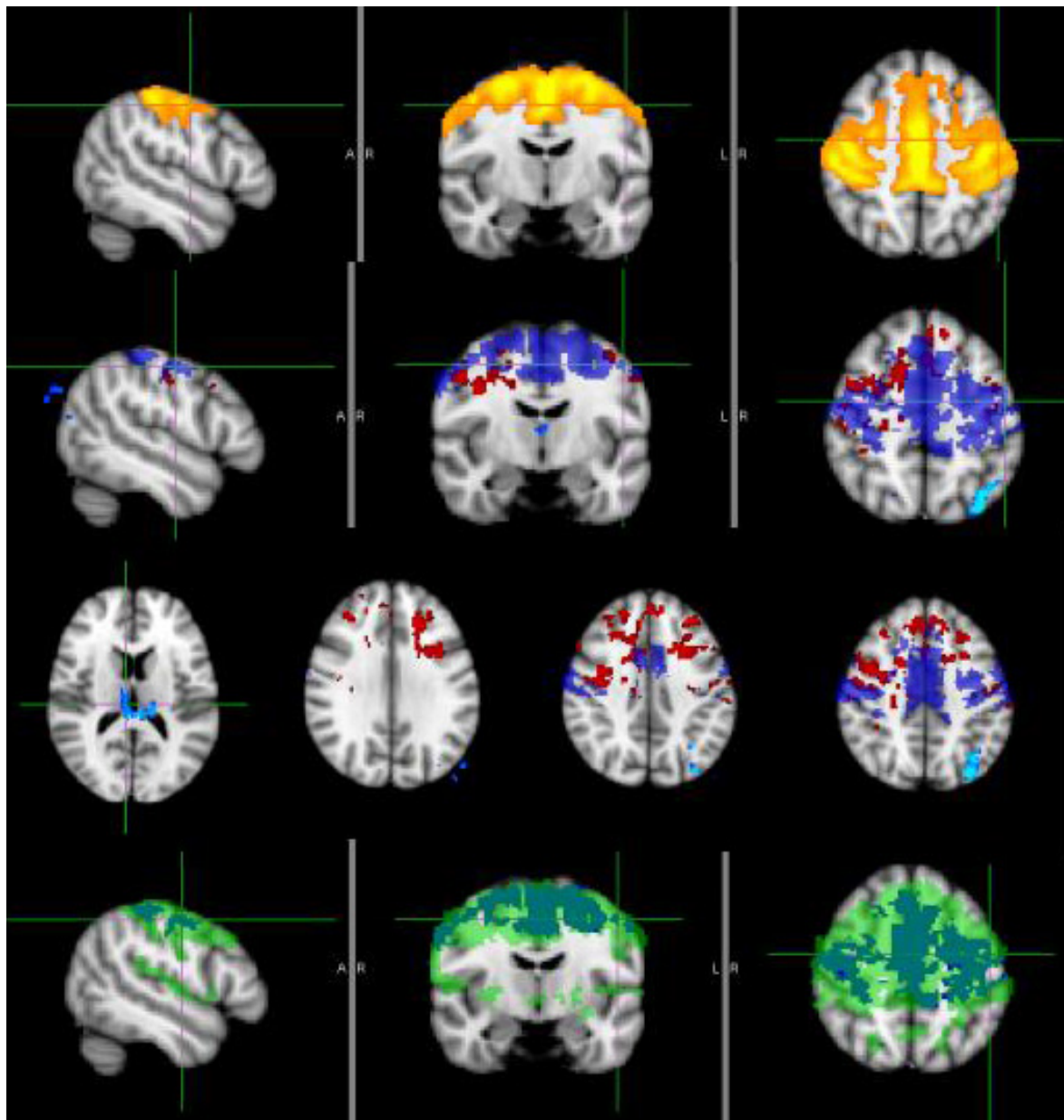


Abbildung 55: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das sensomotorische Netzwerk der gesamten Versuchsgruppe. Die zweite und dritte Reihe zeigen blau das sensomotorische Netzwerk der gesunden Kontrollen und rot Cluster mit bei $p < 0,05$ erhöhter Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen. Hellblau sind Cluster erhöhter Konnektivität der Kontrollen größer der Patienten abgebildet. Die untere Reihe zeigt blau das sensomotorische Netzwerk der Kontrollen und grün-durchscheinend das der Patienten.

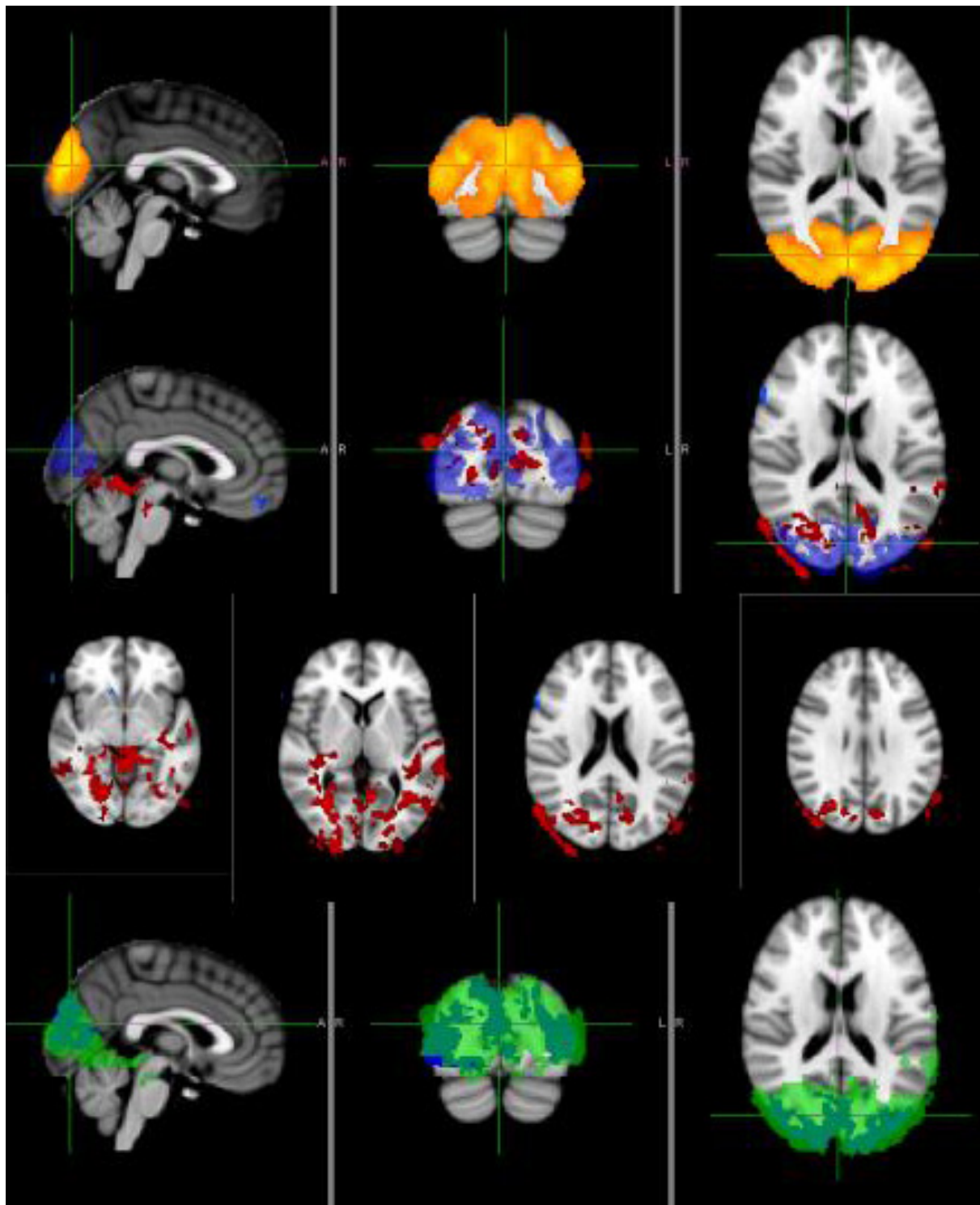


Abbildung 56: Die Abbildung zeigt in der oberen Reihe das visuelle Netzwerk der Gesamtkohorte aus gesunden Kontrollen und Patienten mit bulbär führender Symptomatik. Die zweite Reihe bildet blau-durchscheinend das visuelle Netzwerk der Kontrollen und rot bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit erhöhter Konnektivität der Patienten gegenüber den Kontrollen ab. In der zweiten und dritten Reihe sind bei $p < 0,05$ signifikante Cluster mit erhöhter Konnektivität Kontrollen größer Patienten hellblau dargestellt. Die untere Reihe zeigt blau das visuelle Netzwerk der Kontrollen und hellgrün-durchscheinend das der Patienten.

8.3.2.11 Unterteilt nach ALSFRS-r, geringergradig betroffene Patienten gegen höhergradig betroffene Patienten Die gezeigten Vergleiche dieser Subanalyse beziehen sich auf die Unterteilung der Patientengruppe in weniger stark eingeschränkte und stark eingeschränkte Patienten. Die Grundlage der Gruppeneinteilung war die Summe des ALSFRS-r.

Es wurden 16 unabhängige Komponenten identifiziert. Darunter das Default Mode Network, das frontale Netzwerk und das visuelle Netzwerk. Ein eindeutig motorisches Netzwerk konnte nicht abgegrenzt werden.

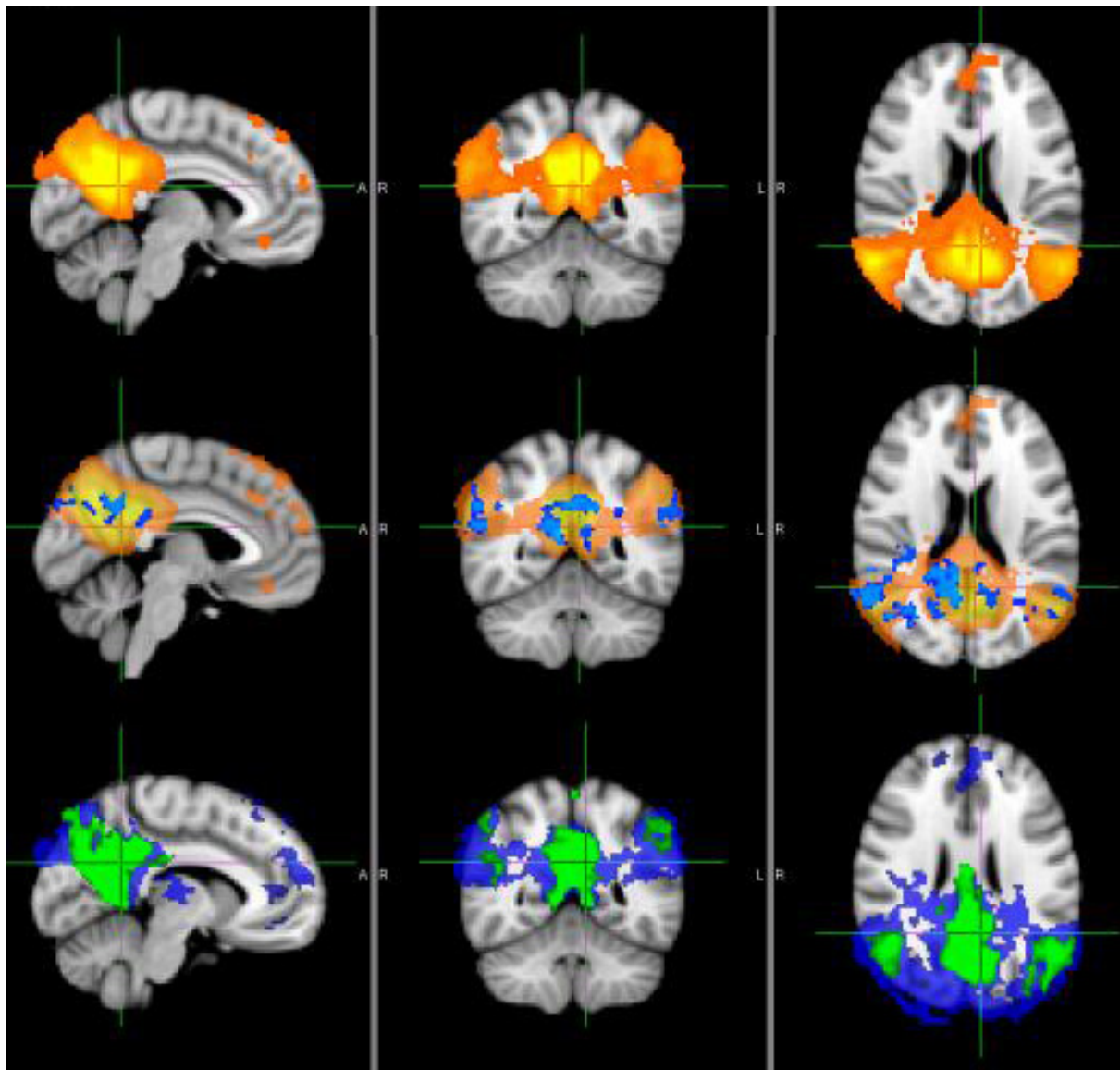


Abbildung 57: Die obere Reihe zeigt das DMN der gesamten Patientengruppe. In der mittleren Reihe ist das DMN der Gesamtgruppe orange-durchscheinend dargestellt, blau sind Cluster mit $p < 0,05$ signifikant erhöhter Konnektivität der weniger stark betroffenen Patienten gegenüber der stark betroffenen Patienten. (Umgekehrt stark betroffene Patienten mehr Konnektivität als schwächer betroffene Patienten ergab bei $p < 0,05$ keine Cluster mit erhöhter Konnektivität). Untere Reihe: leichter betroffene Patienten sind durchscheinend blau, schwer betroffene Patienten grün dargestellt.

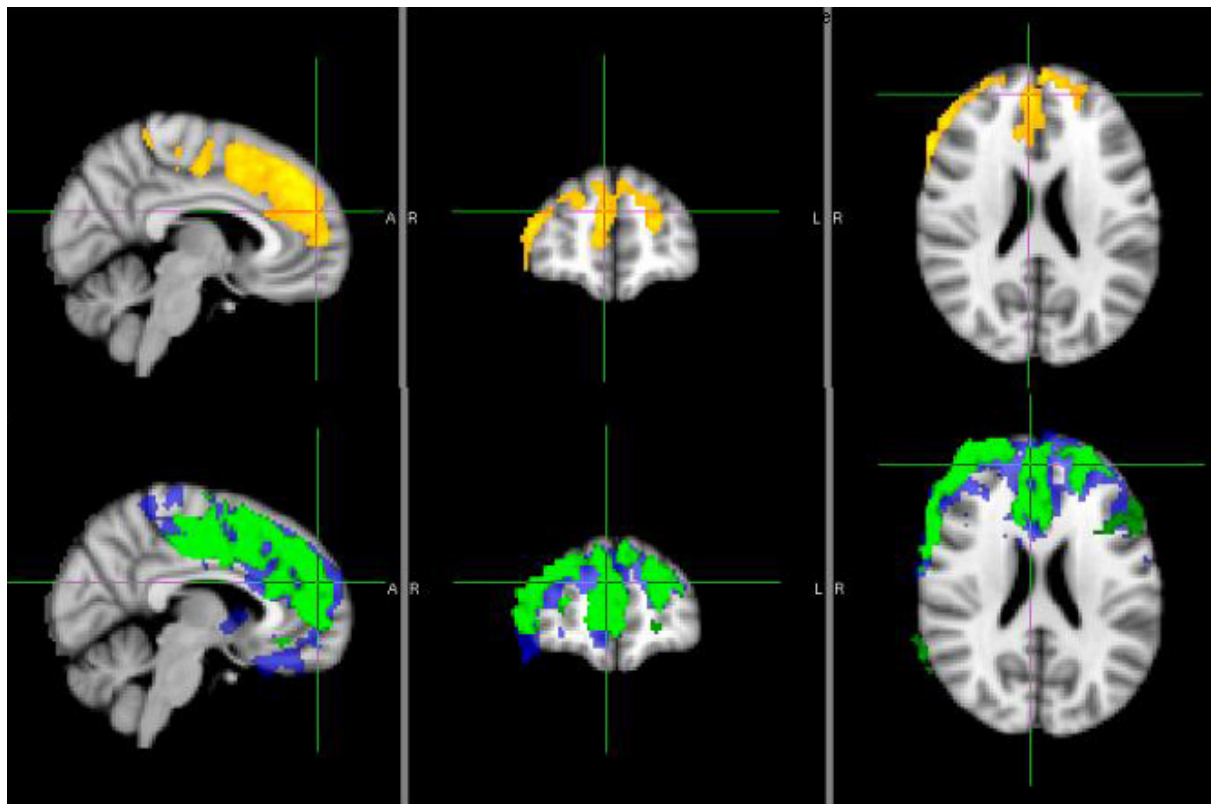


Abbildung 58: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das frontale Netzwerk aller Patienten. Die untere Reihe zeigt blau das frontale Netzwerk der leichter betroffenen Hälfte der Patientengruppe, grün das der schwerer betroffenen Hälfte der Patientenkohorte. Bei $p < 0.05$ wurden keine signifikanten Unterschiede im direkten Vergleich des frontalen Netzwerkes innerhalb der Patientengruppe festgestellt.

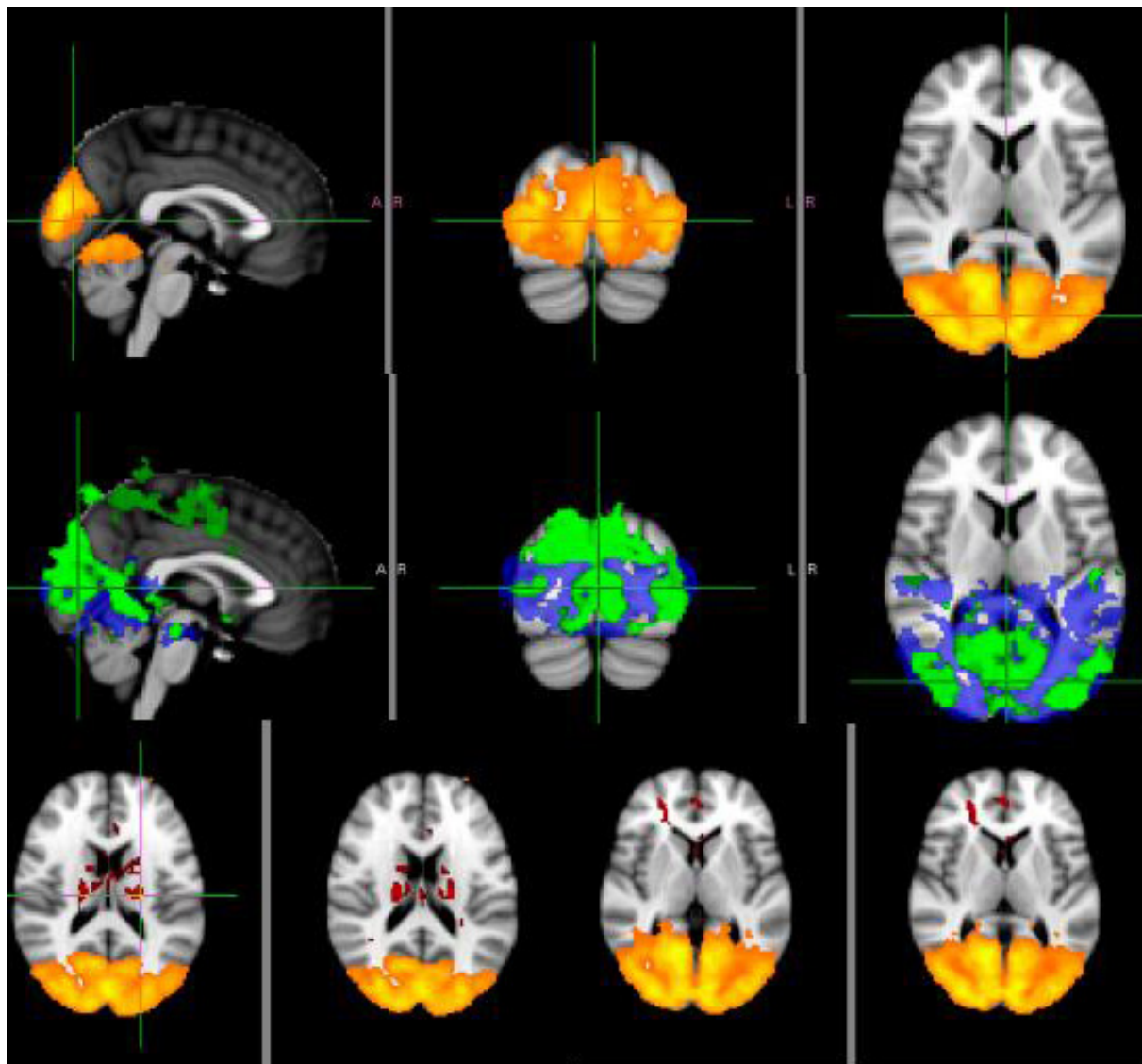


Abbildung 59: Die obere Reihe der Abbildung zeigt das visuelle Netzwerk der Patienten. Die mittlere Reihe zeigt blau-durchscheinend das visuelle Netzwerk der weniger stark betroffenen Patienten, grün das der stark betroffenen Patienten. Die untere Reihe zeigt die bei $p < 0.05$ als signifikant erkannten Cluster stark betroffener Patienten mit mehr Konnektivität als schwach betroffene Patienten.

8.3.2.12 Vergleich Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten gegen Patienten mit führender bulbärer Symptomatik In dieser Analyse wurden die 27 Patienten mit zum Untersuchungszeitpunkt führender Symptomatik der Extremitäten direkt mit den 13 Patienten mit führender bulbärer Symptomatik verglichen. Grundlage der Einteilung war der ALSFRS_r zum Untersuchungszeitpunkt, in strittigen Fällen wurde nach dem Erstsymptom entschieden. Insgesamt ließen sich die RSN nur schlecht darstellen. Es wurden 26 unabhängige Komponenten identifiziert, darunter das Default Mode Network, das motorische Netzwerk und das visuelle Netzwerk. Ein eindeutig frontales Netzwerk konnte nicht dargestellt werden. Auch zeigten sich in diesem Vergleich keine signifikanten Gruppenunterschiede (bis auf eine erhöhte Konnektivität in den Basalganglien und frontalen Bereichen im Vergleich des visuellen Netzwerkes der stärker betroffenen Patienten größer der leichter betroffenen Patienten, fraglich artifiziell)

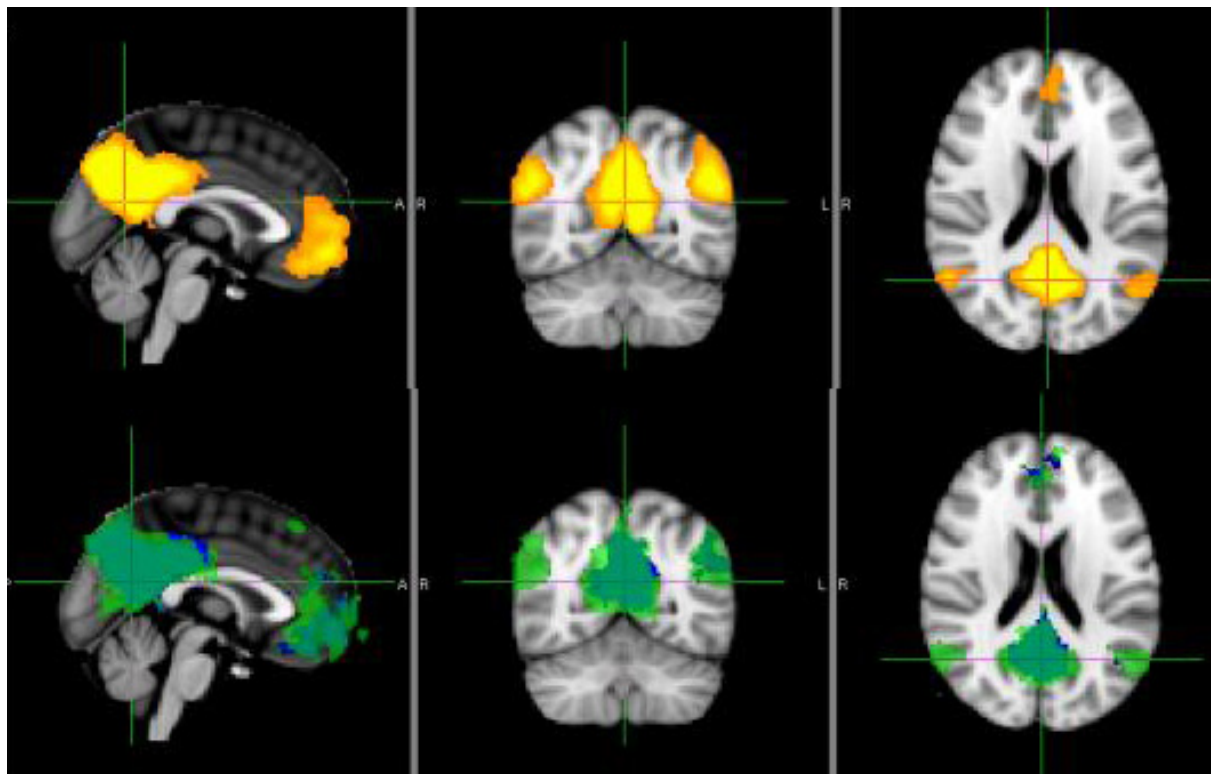


Abbildung 60: Dargestellt ist der direkte Vergleich zwischen Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten und Patienten mit führender bulbärer Symptomatik. Die obere Reihe der Abbildung zeigt das DMN der gesamten Versuchsgruppe. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität gefunden. Die untere Reihe zeigt blau das DMN der Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten und hellgründurchscheinend das der Patienten mit führender bulbärer Symptomatik.

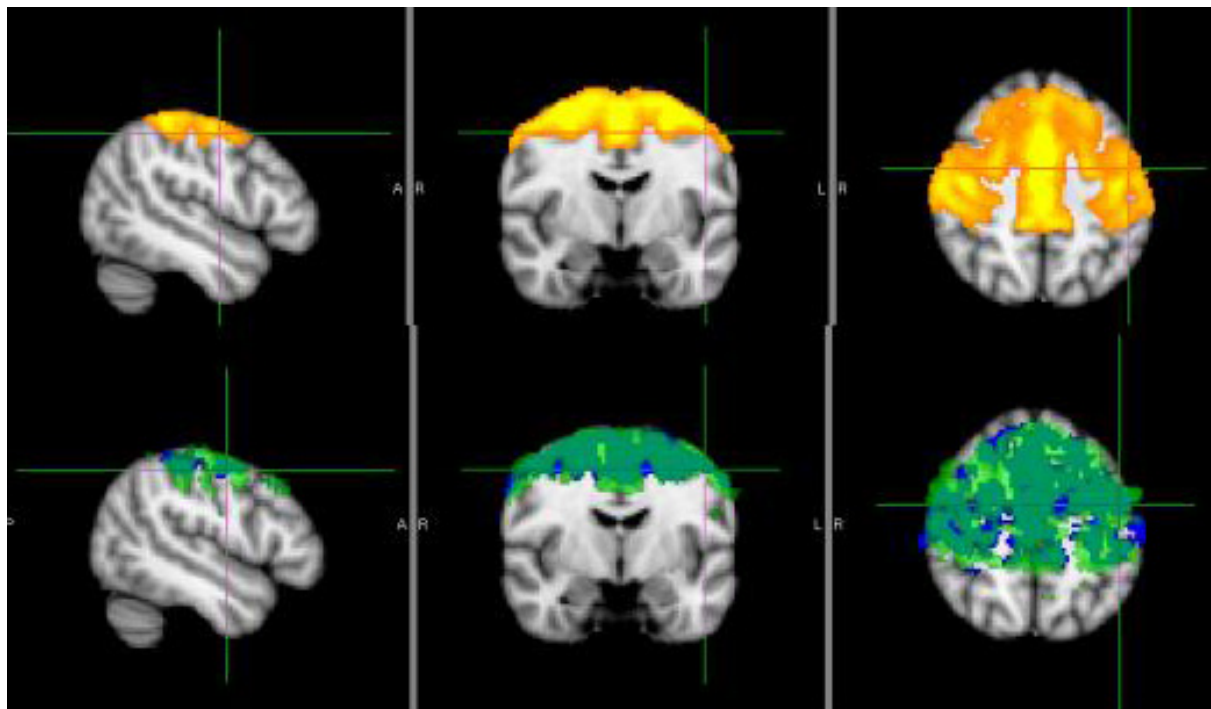


Abbildung 61: Dargestellt ist der direkte Vergleich zwischen Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten und Patienten mit führender bulbärer Symptomatik. Die obere Reihe zeigt das sensomotorische Netzwerk der gesamten Versuchsgruppe. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität gefunden. Die untere Reihe zeigt blau das sensomotorische Netzwerk der Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten und hellgrün-durchscheinend das der Patienten mit führender bulbärer Symptomatik.

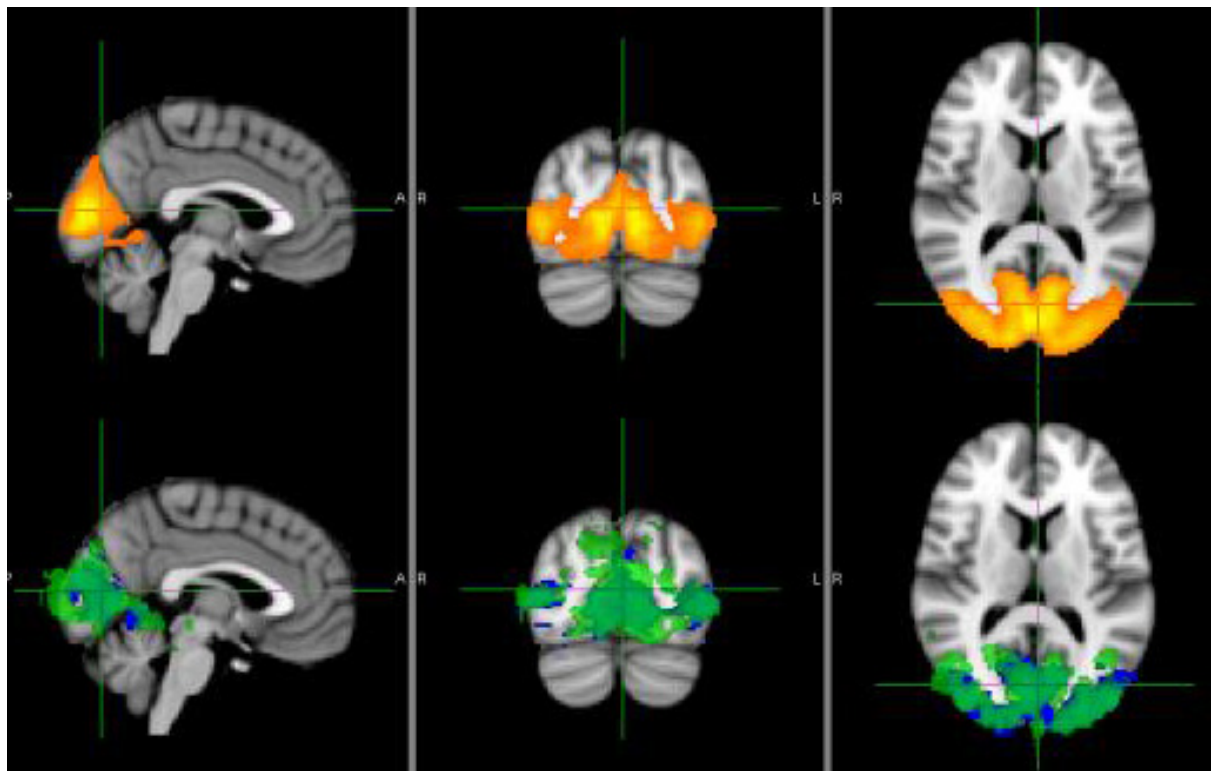


Abbildung 62: Dargestellt ist der direkte Vergleich zwischen Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten und Patienten mit führender bulbärer Symptomatik. Die obere Reihe zeigt das visuelle Netzwerk der gesamten Versuchsgruppe. Bei $p < 0,05$ wurden keine Cluster mit signifikant erhöhter Konnektivität gefunden. Die untere Reihe zeigt blau das visuelle Netzwerk der Patienten mit führender Symptomatik der Extremitäten und hellgrün-durchscheinend das der Patienten mit führender bulbärer Symptomatik.

8.4 Fragebögen und Aufklärungen

Edinburgh Handedness Inventory (EHI)

Name:

Vorname:

Datum:

Bitte Kreuzen Sie in folgendem Fragebogen an welche Hand Sie für gewöhnlich bei den aufgeführten Tätigkeiten benutzen. Nur wenn Sie beide Hände gleich häufig benutzen kreuzen Sie „Beide“ an. Wenn Sie für eine Tätigkeit niemals die andere Hand benutzen kreuzen Sie bitte „Nein“ an.

Tätigkeit	Welche Hand benutzen Sie?			Benutzen Sie jemals die andere Hand?	
	Links	Rechts	Beide	Ja	Nein
...schreiben					
...malen					
...etwas werfen					
...eine Schere benutzen					
...sich die Zähne Putzen					
...ein Messer benutzen (ohne Gabel)					
...einen Löffel benutzen					
...einen Besen benutzen (obere Hand am Stiel)					
...ein Streichholz anzünden					
...eine Schachtel öffnen (welche Hand am Deckel)					

Abbildung 63: EHI

Der ALSFRS-R ist die revidierte Fassung der Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS). Diese funktionelle Rating-Skala bildet die Beeinträchtigungen im Alltag durch die ALS weitgehend linear zum Krankheitsverlauf ab (Normal: 48/48, absteigend).

1. Sprache	4 Normale Sprachproduktion 3 Bemerkbare Sprachveränderung 2 Mit Wiederholungen verständlich 1 Sprache mit Hilfskommunikation 0 Verlust verständlicher Sprache
2. Speichelfluß	4 Normal 3 leicht aber definitiv vermehrter Speichel im Mund, mögl. nächtlicher Ausfluß 2 mäßig vermehrte Speichelproduktion; mögl. geringer Ausfluß 1 deutlicher Überfluß an Speichel mit einigem Ausfluß 0 Deutlicher Speichelausfluß; braucht andauernd Taschentuch
3. Schlucken	4 Normale Nahrungsaufnahme 3 frühe ESprobleme - gelegentlich Verschlucken 2 Änderung der Speisekonsistenz notwendig 1 Zusätzliche Nahrungsversorgung über Magensonde/PEG 0 ausschließliche Ernährung über Magensonde/PEG
4. Handschrift	4 Normal 3 langsam und ungenau; alle Wörter lesbar 2 Nicht alle Wörter sind lesbar 1 Kann den Stift fassen, aber nicht schreiben 0 Kann den Stift nicht fassen
5.a. Schneiden von Nahrung und Handhabung von Utensilien keine PEG	4 Normal 3 langsam und ungeschickt; keine Hilfe notwendig 2 Kann die meiste Nahrung langsam und ungeschickt; wenig Hilfe notwendig 1 Nahrung muß von Hilfsperson geschnitten werden, kann sie langsam aufnehmen 0 Muß gefüttert werden
5.b. Schneiden von Nahrung und Handhabung von Utensilien mit PEG	4 Normal 3 Ungeschickt, kann alle Handgriffe selbst durchführen 2 Braucht Hilfe mit Verschlüssen und Bändern 1 Kann die Hilfsperson nur minimal unterstützen 0 Kann in keine Weise mehr die PEG handhaben
5. Anziehen und Hygiene	4 Normal 3 Unabhängig und vollständig selbst mit Anstrengung und verminderter Effizienz 2 Vereinzelt Hilfe oder Hilfsmittel notwendig 1 Braucht eine Hilfsperson 0 Vollständige Abhängigkeit

Name:	_____
Vorname:	_____
geboren:	_____ - _____ - _____

US-Datum _____ - _____ - _____ Hz _____

7. Drehen im Bett und Anordnen der Bettdecke	4 Normal 3 Langsam und ungeschickt, keine Hilfe notwendig 2 Kann sich nur mit großer Schwierigkeit alleine drehen und die Bettdecke legen 1 Kann Bewegung beginnen, die Drehung/Bettlage aber nicht alleine beenden 0 Hilft
8. Gehen	4 Normal 3 frühe Gehschwierigkeiten 2 Gehen mit Hilfe 1 Gehunfähig, kann im Sitzen die Beine sinnvoll bewegen 0 Keine sinnvolle Beinbewegung mehr möglich
9. Treppensteigen	4 Normal 3 verlangsamt 2 leichte Unsicherheit und Ermüdbarkeit 1 braucht Hilfe 0 Treppensteigen unmöglich
10. Atmen	4 Keine 3 beim Gehen 2 beim Essen, Baden, Anziehen 1 in Ruhe, im Sitzen oder im Liegen 0 Erhebliche Atemnot, Beatmungshilfe erwogen
11. Orthopnoe	4 Keine 3 Schlafstörungen wegen Kurzatmigkeit, braucht nicht mehr als zwei Kissen 2 Benötigt dauerhaft mehr als zwei Kissen 1 Kann nur im Sitzen schlafen 0 Kann nicht schlafen
12. Respirator-Insuffizienz	4 Keine 3 Intermittierend BiPAP 2 dauerhaft BiPAP während der Nacht 1 dauerhaft BiPAP Tag und Nacht 0 Invasive Ventilation über Intubation oder Tracheostomie

SUMME: / 48

**Kognitive Funktion
Frontal Assessment Battery**

Pat-ID: _____
 Untersucher: _____
 Datum: _____

1) Gemeinsamkeiten finden (Begriffsbildung)

„In wie weit sind eine Banane und eine Orange gleich?“ → Früchte
 → falls der Proband sich irrt oder nur teilweise zu einer richtigen Antwort kommt, hilft der Untersucher mit einer Vorgabe; für diese Aufgabe erhält der Proband allerdings 0 Punkte. Der Untersucher hilft bei den folgenden zwei Aufgaben nicht:
 „In welcher Hinsicht sind ein Tisch und ein Stuhl gleich?“ → Möbel
 „In welcher Hinsicht sind eine Tulpe, eine Rose und ein Gänseblümchen gleich?“ → Blumen

3 korrekte Oberbegriffe	3
2 korrekte Oberbegriffe	2
1 korrekter Oberbegriff	1
Keine korrekten Oberbegriffe	0

2) Wortflüssigkeit (geistige Flexibilität)

„Nennen Sie so viele Wörter wie möglich, die mit dem Buchstaben beginnen, den ich Ihnen gleich nenne. Familiennamen und Eigennamen zählen nicht. Der Buchstabe lautet S.“
 → Erfolgt nach 5 sec keine Antwort, gibt der Untersucher ein Beispiel („Schlange“)
 60 sec Bearbeitungszeit
 Wortwiederholungen, Wortvariationen, Familiennamen und Eigennamen zählen nicht.

Mehr als 9 Wörter	3
6 bis 9 Wörter	2
3 bis 5 Wörter	1
Weniger als 3 Wörter	0

3) motorische Reihe (Einüben eines Programms)

Der Untersucher sitzt vor dem Probanden und demonstriert drei mal mit seiner linken hand die motorische Reihe „Faust-Handaußenkante-Handinnenfläche“. Der Proband wird aufgefordert. Die Bewegung mit der rechten Hand nach zu machen. Der Untersucher übt die Reihe drei mal mit dem Probanden gemeinsam, danach soll dieser allein weiter machen.

6 korrekte Abfolgen allein	3
Mindestens 3 korrekte Abfolgen	2
3 korrekte Abfolgen mit dem Untersucher gemeinsam	1
Keine 3 korrekten Abfolgen, auch nicht mit Hilfe des Untersuchers	0

4) gegensätzliche Handlungsanweisungen (Störanfälligkeit)

„Wenn ich einmal klopfe, klopfen Sie zweimal.“ → dreimal üben
 „Wenn ich zweimal klopfe, klopfen Sie einmal.“ → dreimal üben
 Der Untersucher klopft folgende Reihe: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Abbildung 65: FAB Seite 1

Keine Fehler	3
1 oder 2 Fehler	2
Mehr als 2 Fehler	1
Mindestens 4 Fehler	0

5) Go-No-Go (inhibitorische Kontrolle)

„Wenn ich einmal klopfe, klopfen Sie einmal“ → dreimal üben

„Wenn ich zweimal klopfe, klopfen Sie nicht“ → dreimal üben

Der Untersucher klopft dann folgende Reihe: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2

Keine Fehler	3
1 oder 2 Fehler	2
Mehr als 2 Fehler	1
Mindestens 4 Fehler	0

6) Greifverhalten (Abschirmung von Umweltreizen)

Hände des Probanden mit nach oben weisenden Handflächen auf dessen Oberschenkel legen.

Ohne etwas zu sagen und ohne den Probanden anzuschauen leicht die Handflächen beider

Hände berühren → überprüfen, ob der Proband spontan danach greift. Falls der Proband nach

den Händen greift, wird das Manöver mit der Aufforderung, nicht nach den Händen zu

greifen, wiederholt.

Pat. Greift nicht nach den Händen	3
Pat. Zögert und fragt, was zu tun sei	2
Pat. Ergreift die Hände ohne zögern	1
Pat. Ergreift die Hände auch nach der Aufforderung dies nicht zu tun	0

Abbildung 66: FAB Seite 2

Patienten-ID:

Arzt-ID:

Zentrum-ID:

Unterschrift des Arztes:

Datum:

Extended Data Set

Mini Mental Status Test

Formular zurückgeben

Punktzahl

1. Orientierung

Pro richtige Antwort 1 Punkt

1. Jahr
2. Jahreszeit
3. Datum
4. Wochentag
5. Monat
6. Bundesland/Kanton
7. Land
8. Stadt/Ortschaft
9. Klinik/Spital/Praxis
10. Stockwerk

2. Merkfähigkeit

Begriffe langsam und deutlich
vorgesprochen, anschließend den
Patienten die Worte wiederholen
lassen. Pro richtiges Wort beim ersten
Durchgang ein Punkt.

11. »Auto«
12. »Blume«
13. »Korze«

Wenn beim 1. Durchgang nicht alle
drei Worte genannt werden, Vorgang
komplett wiederholen, bis alle drei
Worte genannt werden. Anzahl der
notigen Wiederholungen:

Abbildung 67: MMST Seite 1

Patienten-ID



Mini Mental Status Test – Fortsetzung

Punktzahl

3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit

Von 100 je 7 subtrahieren lassen (bis zu fünf Subtraktionen). Pro richtige Subtraktion 1 Punkt.

14. »93«
15. »86«
16. »79«
17. »72«
18. »65«

Wenn der Patient die Aufgabe nicht lösen kann oder möchte, »Radio« rückwärts buchstabieren lassen. 1 Punkt pro Buchstabe an richtiger Position.

19. o – l – d – a – r

4. Erinnerungsfähigkeit

20. »Auto«
21. »Blume«
22. »Kerze«

5. Sprache

23. Armbanduhr benennen
24. Bleistift benennen
25. Nachsprechen des Satzes:
»Sie leiht ihm kein Geld mehr.«
26. Kommandos befolgen:
 - Blatt Papier in die rechte Hand...
 - In der Mitte falten...
 - auf den Boden legen
27. Anweisung auf Seite 3 vorlesen und befolgen
28. Schreiben eines vollständigen Satzes (auf Seite 3)
29. Nachzeichnen (auf Seite 3)

Gesamtscore

0

Abbildung 68: MMST Seite 2

Bitte schließen Sie die Augen!

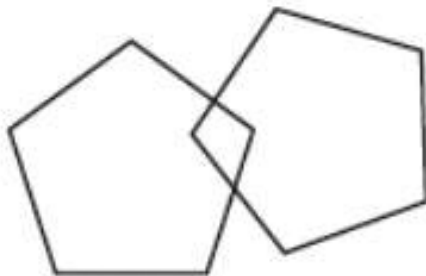


Abbildung 69: MMST Seite 3

Einwilligungserklärung

Über die geplante magnetresonanztomographische Untersuchung im Rahmen einer wissenschaftlichen Studie hat mich Frau/Herr Dr. _____ in einem Aufklärungsgespräch ausführlich informiert. Auch habe ich das entsprechende Informationsblatt gelesen und den Fragebogen zu möglichen Ausschlußkriterien ausgefüllt. Ich konnte alle mir wichtig erscheinenden Fragen, z.B. über die in meinem Fall speziellen Risiken und möglichen Komplikationen und über die Neben- und Folgemaßnahmen stellen, die zur Vorbereitung oder während der Untersuchung erforderlich sind. Die mir erteilten Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Mir ist bekannt, daß ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann.

Ich weiß, daß die bei Untersuchungen mit mir gewonnen Daten auf der Basis elektronischer Datenverarbeitung weiterverarbeitet und eventuell für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden sollen. Ich bin mit der anonymisierten Verarbeitung und Veröffentlichung dieser Daten einverstanden. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen.

Ich gebe hiermit meine Einwilligung, daß bei mir im Rahmen eines Forschungsvorhabens eine Kernspintomographie des Gehirns durchgeführt wird.

Ort, Datum

Unterschrift /Patient/Proband

Unterschrift Untersucher

Abbildung 70: Einwilligungserklärung

Ergänzung zur MRT-Aufklärung

Die im Rahmen der Studie angefertigten MRT-Aufnahmen Ihres Kopfes sind keine medizinische Untersuchung im eigentlichen Sinne. Sie unterscheiden sich in vielerlei Hinsicht von einer zur Diagnostik angefertigten Aufnahme, wie zum Beispiel in der verwendeten Schnittführung und Auflösung. Außerdem darf aus juristischen und medizinethischen Gründen eine im Rahmen von Forschungen angefertigte MRT-Aufnahme nicht zur Diagnostik anderer Erkrankungen verwendet werden.

Trotzdem kann es passieren, dass wir bei der Verarbeitung Ihrer Aufnahmen Auffälligkeiten entdecken (Zufallsbefund). Diese Zufallsbefunde können entweder künstlich, also durch Unvollkommenheiten der Methode entstehen (Artefakte) oder aber ein Hinweis auf eine tatsächlich vorhandene Veränderung Ihrer Hirnstruktur sein. Auf alleiniger Grundlage der Untersuchung ist in einem solchen Fall anhand der Bilder nicht immer sicher zu schlussfolgern, ob es sich um eine krankhafte Veränderung handelt.

Es steht Ihnen frei, ob Sie in einem solchen Fall von dem Zufallsbefund unterrichtet werden wollen.

Ich möchte über Zufallsbefunde informiert werden:

Ja / Nein

Ort, Datum

Unterschrift Patient

ProbandUnterschrift Aufklärender

Abbildung 71: Zufallsbefunde